FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

THÈSE n° 118

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude HOUET

Né le 27 septembre 1929 à Chateau-Thierry (Aisne)

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1964

LES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA, LES PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES ET L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE. DONNEES RECENTES, A PROPOS D'UN CAS D'AGAMMAGLOBULINEMIE ATYPIQUE CHEZ UNE FILLE

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964 n°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Claude HOUET

Né le 27 septembre 1929 à Chateau-Thierry (Aisne)

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris

R. UNIV. PHILOTHÈQUE PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

LES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA, LES PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES ET L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE. DONNEES RECENTES, A PROPOS D'UN CAS D'AGAMMAGLOBULINEMIE ATYPIQUE CHEZ UNE FILLE

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (C.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (M.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Avec l'expression de ma reconnaissance.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé Robert LAPLANE
Médecin de l'Hôpital Trousseau.

La clarté et la rigueur de son enseignement, son souci constant de perfection sont pour moi une leçon de tous les jours. Je suis heureux, par ce travail, de lui exprimer mon admiration et mon profond respect.

A Messieurs les Docteurs

Michel ETIENNE
Daniel GRAVELEAU
Géraud LASFARGUES

En témoignage de gratitude et d'amitié.

I N T R O D U C T I O N

C'est en I937 que TISELIUS mit au point sa méthode de fractionnement des protéines sériques, basée sur les différences de mobilité de ces protéines sous l'effet d'un champ électrique. Cette " électrophorèse " permit de distinguer trois catégories de globulines, dont les plus lentes furent dénommées gamma-globulines.

Depuis cette découverte, l'étude des gamma-globulines a suscité de très nombreux travaux. L'apparition de nouvelles techniques d'étude est venue élargir leur conception. L'isolement de deux bêta 2-globulines très voisines des gamma-globulines au triple point de vue physique, chimique et immuno- chimique, a conduit HEREMANS à proposer, pour ce groupe de protéines, le terme de " Globulines du système Gamma ".

Les étroites relations qui réunissent ces trois globulines se retrouvent sur le plan fonctionnel, car elles ont toutes un rôle d'anticorps. C'est ce qui fait l'importance de leur étude, les anticorps jouant en effet un rôle fondamental dans l'immunité, mais intervenant aussi dans d'autres phénomènes.

Les travaux concernant le rôle physiologique des anticorps et leur intervention dans certains phénomènes pathologiques ont pris un relief particulier lorsque BRUTON, en I952, décrivit, chez un enfant, une nouvelle entité morbide,

qu'il dénomma " agammaglobulinémie ". Ce syndrome était caractérisé cliniquement par une sensibilité particulièrement marquée aux infections bactériennes et biologiquement par une absence presque totale des gamma-globulines sériques.

L'étude immuno-électrophorétique du sérum des sujets présentant une agammaglobulinémie idiopathique, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, démontra qu'il y existait un déficit parallèle des trois globulines du système Gamma. Mais on a décrit plus récemment quelques cas d'agammaglobulinémie où le taux de ces globulines n'était pas abaissé également pour chacune d'elles. Nous avons eu l'occasion d'étudier dans le service de notre Maitre, le Professeur LAPLANE, un exemple d'une agammaglobulinémie de ce type. C'est ce cas que nous voudrions rapporter ici.

De plus cette agammaglobulinémie présente, outre son atypie biologique, d'autres particularités que nous étudierons en les comparant aux données que nous fournit la littérature.

Le plan de notre travail sera le suivant:

Dans une première partie nous voudrions, tout d'abord tenter de faire le point des travaux récents concernant les gamma-globulines et les phénomènes immunologiques.

Ainsi nous étudierons successivement:

- le concept de globulines du système Gamma;
- les phénomènes immunologiques, tant dans l'immunité anti-infectieuse que dans les réactions d'hypersensibilité et les réactions immuno-toxiques;
- la nature chimique des anticorps et leur synthèse:
  - leur mode de formation,
  - la nature des cellules où se fait cette synthèse;
- enfin les méthodes de mesure des gamma-globulines plasmatiques (des méthodes nouvelles ayant été nécessitées par la mesure précise des grandes hypogammaglobulinémies), et les variations normales du taux des gamma-globulines circulantes.

Toutes ces notions, préalablement exposées, nous fourniront les bases physiologiques et physiopathologiques indispensables pour une meilleure compréhension de l'agammaglobulinémie idiopathique et de notre observation.

Ensuite nous ferons, dans la deuxième partie, un bref historique de l'agammaglobulinémie, suivi de l'exposé de ses différents aspects cliniques et de sa physio-pathologie.

La troisième partie sera consacrée à rapporter notre observation et les résultats de l'enquête biologique effectuée chez notre malade et chez les membres de sa famille.

C'est dans la quatrième partie de ce travail que nous commenterons notre observation et la comparerons avec les constations faites par d'autres auteurs. Ce commentaire portera sur les points suivants:

- les manifestations cliniques;
- les signes biologiques;
- la place nosologique de notre cas et les difficultés qu'a soulevées sa classification à l'aide des critères classiques;
- le mode de transmission génétique de la maladie et les hypothèses que les anomalies biologiques familiales de ce cas nous ont conduits à formuler à ce sujet;
- le traitement de la maladie.

Notre conclusion soulignera les points saillants de cette étude et résumera nos conceptions sur la nosologie et la génétique de la maladie.

Mais nous tenons à remercier dès à présent tous ceux qui ont accepté de nous aider, tant dans l'étude de notre observation que dans la rédaction de ce travail. Ils nous ont toujours très amicalement accueillis; ils n'ont ménagé ni leur temps, ni leur peine, pour mener à bien les investigations difficiles que nous leur demandions; leurs suggestions, leurs conseils nous ont été fort précieux tout au long de

cette étude. Que Monsieur le Docteur BURTIN, Monsieur le Professeur Agrégé FREZAL, Madame le Docteur GRABAR, Messieurs les Docteurs AUDRAN, CAILLEUX, COLOMBANI, EYQUEM, FINE, HATTE, LAFAILLE, MORIN, ROUYER, SALMON et WAHL veuillent bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

PREMIERE PARTIE

LES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA

ET LES PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES

Cette première partie comprendra plusieurs chapitres. Ce seront :

I- Les globulines du système Gamma.

II- Les phénomènes immunologiques: immunité anti-infectieuse, réactions d'hypersensibilité, réactions immuno-toxiques.

III- Nature chimique et mode de formation des anticorps.

IV- Méthodes de mesure des gamma-globulines plasmatiques et variations normales de leur taux.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre I

LES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA

A- ELECTROPHORESE DE TISELIUS -

Les protéines plasmatiques, comme toutes les molécules protéiques, présentent à leur surface à la fois des groupements acides et des groupements basiques. De ce fait, leur molécule peut subir une ionisation superficielle, qui est fonction du pH du milieu. Si ces protéines ionisées sont soumises aux effets d'un champ électrique, elles vont subir une migration vers l'électrode de signe opposé à leur charge électrique. Mais les vitesses de migration dans des conditions données varient pour chaque catégorie de protéines. D'où une méthode de fractionnement des protéines sériques d'après leur mobilité, mise au point en 1937 par TISELIUS sous le nom d'électrophorèse . L'électrophorèse de TISELIUS, qui s'effectue en phase liquide seule, a donc permis de distinguer d'emblée sur son diagramme quatre sommets correspondant chacun à un amas de protéines migrant à la même vitesse. Le plus rapide et le plus important de ces sommets put être identifié à la fraction dite " albumine " des techniques de relargage salin. Les autres correspondaient grossièrement à la fraction " globuline " de ces mêmes techniques (fraction précipitant en présence de sulfate d'ammonium à demi-saturation). Ces sommets ou " pics " furent désignés, dans l'ordre de leur mobilité décroissante, par

les lettres " alpha ", bêta " et " gamma ".

Ainsi la première définition des gamma-globulines fut-elle la suivante : " Protéines du plasma sanguin normal ayant la plus faible vitesse de migration électrophorétique, en présence d'un tampon de pH 8,6 et de force ionique 0,I ".

B- HETEROGENEITE DES GAMMA-GLOBULINES -

C'est TISELIUS et KABAT qui montrèrent, les premiers, en I939, chez le Lapin hyperimmunisé par l'ovalbumine de Poule, que les anticorps formés migraient avec la mobilité des gamma-globulines. La constatation que la fraction " gamma " paraissait, chez l'homme comme chez les animaux, porter la principale activité-anticorps des sérums fractionnés après immunisation, incita un grand nombre de chercheurs à en préciser la constitution exacte. Mais le cadre même de ces études s'avéra d'emblée très imprécis. La question, qui paraissait très simple au début: " à quelles substances faut-il réserver le terme de gamma-globulines? " suscita des controverses nombreuses. Et tous les travaux soulignèrent l'hétérogénéité des gamma-globulines, quelle que soit la méthode d'étude employée.

a) Hétérogénéité électrophorétique -

Elle se déduit de la forme particulière du sommet gamma du diagramme électrophorétique. Tandis que le reste du tracé peut être aisément résolu en une superposition de courbes de GAUSS, cette analyse ne peut rendre compte de la forme du pic gamma. Celui-ci présente à la fois un gauchissement et un aplatissement qui indiquent une hétérogénéité avec prépondérance des constituants les plus lents.

Il existe d'autres méthodes d'électrophorèse: les électrophorèses de zone, où, à la différence de la technique en veine libre de TISELIUS, la migration des protéines s'effectue dans une phase liquide circulant sur un véritable support

perméable. A la fin de l'électrophorèse, on peut éluer les différents amas de protéines séparés et les étudier. On put ainsi isoler jusqu'à sept sous-fractions de gamma-globulines, de mobilité distincte.

L'électrophorèse-convection, elle, sépare des fractions protéiques en obtenant leur précipitation isoélectrique. En effet, les protéines ne migrent pas lorsque la solution dans laquelle elles sont soumises à un champ électrique possède un pH égal au pHi de la protéine. Par le mouvement de convection qui se produit alors dans la solution, on put séparer dans les gamma-globulines, quatre fractions de mobilité et de points isoélectriques différents.

Ces études de la mobilité électrophorétique des gamma-globulines permirent d'introduire la notion de l'existence de deux sous-groupes de gamma-globulines séparés par des différences assez nettes dans la mobilité moyenne de leurs constituants. En effet, DEUTSCH et ses collaborateurs isolèrent en 1946 une fraction protéique qui possédait, comme les gamma-globulines une activité d'anticorps, mais dont la mobilité était légèrement supérieure. Sa mobilité moyenne s'établissait à $2,63(-10^{-5})$ $cm^2.Volt^{-1}.sec^{-1}$ dans un tampon de véronal de force ionique 0,1 et à pH 8,6 et correspondait donc à une région intermédiaire entre les pics bêta et gamma. L'activité d'anticorps de cette fraction, qui n'existe qu'en très faible quantité dans le sérum humain normal, conduisit à la classer dans les gamma-globulines et l'on distingua:

- les gamma 2-globulines, ou gamma-globulines lentes, correspondant au pic gamma classique;
- les gamma 1-globulines, ou gamma-globulines rapides, constituées par cette nouvelle fraction.

Ces deux sous-groupes avaient aussi des points isoélectriques différents, comme le montre le Tableau I.

TABLEAU I

CARACTERES ELECTROPHORETIQUES

DES GLOBULINES GAMMA I ET GAMMA 2 DU SERUM HUMAIN

Globulines	Point isoélectrique moyen	Mobilité électrophorétique moyenne dans le véronal (pH 8,6; I = 0,I)
GAMMA I	5,7 ± 0,29	2,63(-I0^{-5})
GAMMA II	7,3 ± 0,42	0,27(-I0^{-5}) $cm^2.Volt^{-I}.sec^{-I}$.

Extrait de :

ALBERTY R.A. J. Phys. Coll. Chem. - I949, 53, II4.

Ainsi la conception des gamma-globulines s'élargissait et déjà la définition basée uniquement sur la mobilité paraissait insuffisante.

b) Hétérogénéité à l'ultra-centrifugation -

L'ultra-centrifugation des protéines a été mise au point par Mc FARLANE en I935 et par SVEDBERG et PEDERSEN en I940. L'ultra-centrifugation analytique permet de mesurer la constante de sédimentation d'une protéine, qui est fonction de son poids moléculaire et qui s'exprime en unités SVEDBERG (abréviation " S 20 ").

Ici aussi le comportement des gamma-globulines n'est pas univoque. WALLENIUS et collaborateurs (I50) ont montré en I957 qu'il existait:

- les 7 S gamma-globulines, de constante de sédimentation S 20 = 7 un., ce qui correspond à un poids moléculaire de l'ordre de I60.000;
- les I9 S gamma-globulines, de constante S 20 = I9 un., ce qui correspond à un poids moléculaire de l'ordre de I.000.000. La proportion normale de ces I9 S gamma-globulines est faible: I à 3 % (SOULIER-I40).

Il n'y a pas de corrélation absolue entre ces différences de constante de sédimentation et les différences de mobilité:

- les I9 S gamma-globulines migrent toutes comme des gamma I-globulines (c'est pourquoi elles ont été nommées aussi " gamma I-macro-globulines ");
- la majorité des 7 S gamma-globulines migre comme des gamma 2-globulines, mais quelques molécules de ce groupe migrent avec les gamma I-globulines.

c) Hétérogénéité par fractionnement chimique -

La solubilité des globulines dans l'eau distillée permet d'opposer:

- les euglobulines, insolubles dans l'eau à leur pH isoélectrique;
- les pseudoglobulines, solubles dans l'eau distillée.

Les gamma-globulines comprennent à la fois des euglobulines et des pseudoglobulines en proportion sensiblement égale.

Mais c'est la méthode de fractionnement du plasma par l'éthanol mise au point à Harvard, de 1946 à 1950, par l'école de COHN qui domine la question du fractionnement chimique des gamma-globulines. Elle aussi a séparé plusieurs fractions dans les gamma-globulines. Mais à son intérêt théorique, elle a ajouté des avantages pratiques considérables, car elle a permis d'obtenir, à l'échelle industrielle, de grandes quantités de gamma-globulines pour l'usage thérapeutique.

Cette méthode est connue sous le nom de " Méthode 6 + 9 de COHN ". Les premiers travaux visaient à extraire du plasma humain la fraction albumine dont de grandes quantités étaient nécessaires du fait de la guerre. La technique finalement mise au point pour l'extraction d'une albumine purifiée fut désignée sous le nom de " Méthode n° 6 ". Elle aboutissait à isoler du plasma quatre fractions principales. C'est par le sous-fractionnement de la fraction II + III qui contient des bêta et des gamma-globulines, que l'on obtint dans la fraction II des gamma-globulines presque pures. Ce sous-fractionnement constitue le procédé n° 9, d'où le nom de " Méthode 6 + 9 ".

La méthode de COHN consiste à précipiter d'une façon sélective, les unes après les autres, un certain nombre de fractions protéiques du plasma en faisant varier cinq facteurs indépendants. Ces variables sont:

I- la concentration en alcool, qui varie entre 8 et 40 %; l'avantage de ce réactif volatil est son élimination facile à la fin de l'opération et son action bactériostatique

au cours de celle-ci;

2- le pH, qui varie entre 4,8 et 7,2;

3- la concentration en électrolytes (force ionique); les solutions sont de faible force ionique (0,005 à0,I4), ce qui évite les dialyses, difficilement applicables à l'échelle industrielle;

4- la concentration en protéines, par dilution plus ou moins grande du plasma, qui varie entre 0,8 et 5,I %;

5- la température, maintenue au-dessous de 0°.

Les fractions ainsi préparées ne constituent pas des espèces chimiques pures, mais chacune d'elles contient comme composante principale l'une des fractions électrophorétiques du plasma définies par TISELIUS; ce sont les fractions II et V qui sont les plus pures et présentent une teneur en constituant principal comprise entre 95 et 99 %. La fraction V contient l'albumine, tandis que c'est la fraction II qui contient les gamma-globulines.

Mais en réalité on n'aboutit pas à la précipitation d'une fraction II homogène. Il existe:

- la fraction II-I,2
- et la fraction II-3.

Ces fractions possèdent une gamme de mobilité électrophorétique étendue. Leur teneur en certains acides aminés est différente, ainsi que le montre le Tableau II, extrait d'un travail de SMITH et GREENE (I37) en I947. Mais à l'ultracentrifugation, ce sont toutes des 7 S gamma-globulines.

Ainsi les gamma-globulines apparaissaient comme extrêmement diversifiées sur tous les plans. C'est alors que les techniques immuno-chimiques permirent de les étudier selon un point de vue nouveau et d'aboutir à de fructueuses conclusions.

TABLEAU II

POURCENTAGE EN CERTAINS ACIDES AMINES DANS DIFFERENTES FRACTIONS DE GAMMA-GLOBULINE HUMAINE, SEPAREES PAR L'ETHANOL

Acides aminés	Fraction II-I,2	Fraction II-3
Arginine	5,I2 ± 0,28	3,66 ± 0,26
Histidine	2,0I ± 0,I9	I,99 ± 0,I0
Lysine	7,2 ± 0,3	6,3 ± 0,2
Isoleucine	2,80 ± 0,23	2,00 ± 0,06
Thréonine	8,8 ± 0,4	7,4 ± 0,5
Méthionine	I,I2 ± 0,II	0,87 ± 0,03

Extrait de :

SMITH E.L., GREENE R.D.

J. Biol. Chem. - I947, I7I, 355-362.

C- L'APPORT DE L'IMMUNO-ELECTROPHORESE -

a) Principe de la méthode -

L'immuno-électrophorèse combine deux procédés d'étude:

I- une électrophorèse de zone,

2- une analyse immuno-chimique des différentes protéines préalablement séparées par l'électrophorèse.

Cette analyse immuno-chimique a été mise au point par les travaux d'OUCHTERLONY (II7) et repose sur les deux principes suivants:

I- un anticorps précipitant, obtenu par l'immunisation d'un animal avec un antigène, est spécifique pour cet antigène;

2- la réaction de précipitation antigène-anticorps peut s'effectuer au sein d'un milieu gélifié dans lequel les deux réactifs se rencontrent au cours de leur diffusion.

On conçoit que ces précipitations en gel fournissent une méthode d'analyse qualitative d'un mélange complexe de protéines.

L'analyse immuno-chimique des produits du fractionnement électrophorétique réunit les avantages des deux voies d'approche et neutralise leurs insuffisances. La méthode immuno-chimique ajoute son extrême pouvoir de résolution à celui assez faible de l'électrophorèse; l'électrophorèse permet d'identifier plus facilement les images des précipités avec les fractions protéiques définies par TISELIUS.

GRABAR et WILLIAMS, en I953 (6I) eurent l'idée d'utiliser le même substrat, le gel de gélose, pour les deux phases de l'analyse. Ils donnèrent à cette nouvelle méthode le nom d'immuno-électrophorèse.

b) Réalisation technique -

Le mélange antigénique à analyser est placé dans une fente pratiquée dans une couche de gel de gélose tamponnée, qui repose sur une plaque de verre. Des connexions en gélose établissent le contact avec des cuves contenant le produit tampon, constitué par du véronal de force ionique 0,05 à pH 8,6, cuves dans lesquelles baignent les électrodes. Une différence de potentiel de l'ordre de 4 V/cm produit en quatre heures une migration des protéines sur une étendue d'une quinzaine de centimètres. Ensuite on procède à la phase immunologique de l'analyse qui consiste à creuser dans le gel une longue gouttière parallèle au tracé protéique et à remplir ce réservoir d'un antisérum riche en précipitines anti-humaines. Après plusieurs jours de diffusion les anticorps ont rencontré leurs antigènes respectifs et la précipitation mutuelle des deux réactifs a donné naissance à une série de lignes opaques arquées, chaque " ligne de précipitation " correspondant schématiquement à une protéine sérique différente.

c) L'image immuno-électrophorétique -

Le processus de formation des lignes de précipitation a été exposé par GRABAR et WILLIAMS puis par SCHEIDEGGER. Pour chaque protéine antigéniquement distincte, il se forme, au cours de la diffusion des réactifs dans la gélose, un précipité spécifique antigène-anticorps. Ce précipité ne se produit cependant qu'à l'endroit où l'antigène et l'anticorps se rencontrent en proportions optimales. Tout excès de l'un des deux réactifs inhibe la formation du précipité ou le redissout s'il était déjà formé. Comme l'antigène diffuse radialement à partir de l'endroit où la migration électrophorétique l'avait amené, et que l'anticorps diffuse selon un front parallèle à la gouttière qui le renfermait, le précipité spécifique prend la forme d'une zone étroite, arquée, conventionnellement appelée ligne de précipitation. La concavité de cette ligne regarde le point de départ de la diffusion de

l'antigène.

En principe, il doit y avoir autant, ou davantage, de protéines antigéniquement distinctes que la tracé compte de lignes de précipitation. En utilisant un bon anti-sérum anti-humain, l'immuno-électrophorèse met en évidence au moins 25 constituants protéiques distincts dans le sérum humain normal. Une dizaine au moins d'entre eux n'ont pas encore été isolés.

d) L'image immuno-électrophorétique des gamma-globulines -

Les anticorps anti-gamma-globulines provoquent, en rencontrant les gamma-globulines, la formation d'une très longue ligne de précipitation spécifique, ligne qui s'étend jusqu'aux confins des composés qu'on définit, par leur vitesse de migration, comme des alpha 2-globulines. Il ne s'agit pas là d'un artéfact engendré par une éventuelle interaction entre la gélose et la protéine. WILLIAMS et GRABAR (I55) ont montré que des gamma-globulines éluées de différents endroits du bloc de gélose dans lequel une électrophorèse a été effectuée, retrouvent à l'analyse individuelle la mobilité qu'elles avaient montrée pendant le fractionnement.

La constation de cette longue ligne de précipitation est fort importante, car elle remet en question la définition des gamma-globulines basée sur leur mobilité électrophorétique. Le fait que les immunsérums utilisés ne distinguent pas les gamma-globulines ayant des vitesses de migration différentes prouve que ces composés sont antigéniquement identiques, ou à un tel point voisins que l'organisme de l'animal producteur de l'immunsérum n'a pas pu les distinguer. On est ainsi amené à inclure dans le groupe des gamma-globulines des protéines ayant des vitesses de migration plus grandes, mais réagissant spécifiquement avec les anticorps anti-gamma-globulines et à concevoir ce groupe de façon beaucoup plus large comme une famille de protéines de constitution antigénique similaire, mais de mobilité électrophorétique distincte.

Notons que des gamma-globulines, " au sens immuno-chimique ", de mobilité très diverse ont ainsi pu être isolées par électrophorèse préparative en gélose par WILLIAMS et GRABAR, par électrophorèse en veine libre (SCHULTZE), par électrophorèse sur bloc d'amidon (SLATER) ou de chlorure de polyvinyle (HEIDE et coll.).

e) L'isolement de la bêta 2 M-globuline -

En I955, SCHEIDEGGER et ROULET découvrirent une nouvelle ligne de précipitation dans la région bêta 2. Disposant d'une macro-globuline (S 20 = 20 à 22 un.) provenant d'un sérum pathologique, ils purent démontrer que la nouvelle ligne du sérum normal correspondait antigéniquement à cette cryo-globuline macromoléculaire.

En I957, BURTIN et coll. (I89) décrivirent, dans une importante étude, les anomalies immuno-électrophorétiques de la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM. Ils apportèrent la notion que la composante paraprotéinémique de haut poids moléculaire, qui avait donné son nom à l'affection, n'était autre que la bêta 2-globuline décrite par SCHEIDEGGER. Cette protéine fut désignée par le nom de bêta 2M-globuline.

Cette globuline n'est présente qu'en faible quantité dans le sérum normal et sa ligne de précipitation n'est visible à l'immuno-électrophorèse que si l'on coule dans le réservoir de sérum une grande quantité de celui-ci (0,I0 ml par exemple). Sa masse importante entraine une diffusion lente, si bien que la ligne de précipitation est très proche du réservoir de sérum.

Nous avons dit plus haut que l'ultracentrifugation avait permis d'individualiser les I9 S gamma-globulines, de haut poids moléculaire et que la mobilité de ces globulines était celle des gamma I-globulines. Rappelons aussi que ces gamma I-globulines migrent dans une région intermédiaire entre

les sommets gamma et bêta, région que les auteurs européens désignent sous le terme de " bêta 2 ". Après l'individualisation des I9 S gamma-globulines, MULLER-EBERHARD, KUNKEL et FRANKLIN avaient isolé, en I957, aux U.S.A., cette composante et l'avaient désignée par le terme de " gamma I-macroglobuline". La notion que cette composante était identique à la bêta 2 M-globuline des auteurs européens fut démontrée par un travail de HARTMANN et coll., en I957, travail où ces auteurs ont pu enrichir en constituants lourds un sérum normal soumis à une ultracentrifugation prolongée. Le comportement des deux protéines chez le nouveau-né, dans les affections hépatiques, dans les agammaglobulinémies et les macroglobulinémies prouvait également leur identité.

Ainsi furent établies les similitudes suivantes: la bêta 2 M-globuline est appelée par certains auteurs gamma I-macroglobuline ou gamma I M-globuline et correspond aux I9 S gamma-globulines (que l'on désigne aussi sous le terme de I9 S gamma I-globulines).

f) <u>L'isolement de la bêta 2 A-globuline</u> -

C'est WILLIAMS qui signala le premier, en I954, une ligne de précipitation imprévue, de mobilité bêta 2, qui se détachait à un point déterminé de la ligne gamma et qui indiquait la présence d'une nouvelle protéine. Il désigna celle-ci provisoirement par le nom de bêta X-globuline.

WILLIAMS et GRABAR la nommèrent bêta 2-globuline en I955 et la morphologie de sa ligne de précipitation suscita l'hypothèse de sa parenté antigénique partielle avec les gamma-globulines classiques. C'est BURTIN et ses coll. (I89) qui l'appelèrent, définitivement cette fois, " <u>bêta 2 A-globuline</u> ".

La ligne de précipitation de la bêta 2 A-globuline est partiellement recouverte par celle des gamma-globulines. Elle n'est nettement visible que lorsqu'on effectue le développement immunologique à l'aide d'un immun-sérum épuisé de ses anticorps anti-gamma-globulines par des préparations

purifiées de globulines gamma.

HEREMANS réussit le premier à isoler cette globuline bêta 2 A (69), qui n'était connue que par l'immuno-électrophorèse. Il se fonda sur le fait que dans certains bêta-myélomes qui, immunologiquement paraissent être dus à une paraprotéine du type bêta 2 A-globuline, le test de KUNKEL au sulfate de zinc est négatif, c'est à dire que cette paraprotéine a la propriété de résister à la précipitation par les ions zinc. Il émit l'hypothèse que la bêta 2 A-globuline du sérum normal a, vis-à-vis des ions zinc, le même comportement que sa composante paraprotéinémique des sérums myélomateux. Ces hypothèses s'avérèrent exactes et HEREMANS isola la bêta 2 A-globuline en I958, en utilisant des précipitations électives par le sulfate de zinc. Dans sa thèse sur les globulines du système Gamma (I), le même auteur publia une méthode modifiée, plus avantageuse, qui utilisait l'hydroxyde de zinc. L'identité entre la protéine isolée et la globuline bêta 2 A fut démontrée par des immuno-électrophorèses comparatives avec le sérum normal, ou en utilisant des anti-sérums monospécifiques.

g) Caractères physico-chimiques de la bêta 2 A-globuline -

A l'ultracentrifugation, la protéine isolée par HEREMANS n'est pas homogène. La répartition est la suivante:

Constante S_{20} = 7 un. : 8I % de la préparation
" " = I0,5 un: I4 % " " "
" " = I3 un. : 3 % " " "

Il semble que l'on puisse admettre la constante de sédimentation S_{20} = 7 pour la globuline bêta 2 A, mais la signification des composantes à poids moléculaire plus élevé n'est pas connue. Il se peut qu'il s'agisse de produits d'association artificiellement engendrés par le procédé d'isolement.

Le poids moléculaire de cette globuline doit être de l'ordre de I60.000 mais il n'est pas encore connu avec précision.

La globuline bêta 2 A a une mobilité électrophorétique hétérogène qui s'étend de I,2 à 3,6 ($-I0^{-5}$) $cm^2.Volt^{-I}.sec^{-I}$.

Elle est soluble dans l'eau distillée, à pH neutre ou alcalin; c'est donc une pseudo-globuline .

C'est une glycoprotéine; le taux total des sucres liés aux protéines peut être estimé à I0,66 %. L'absence de lipides dans la molécule a pu être établie.

D- LE CONCEPT DE GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA -

L'ancien groupe des gamma-globulines a donc été élargi et scindé en plusieurs constituants par les travaux de ces dernières années. C'est à HEREMANS que revient le mérite d'avoir exposé, en I960, dans sa thèse d'agrégation (I), une conception qui permet d'avoir une vue d'ensemble de ces trois globulines: 7 S gamma-globulines, bêta 2 A-globuline, bêta 2 M-globuline. Il a proposé de les réunir en un groupe homogène: les globulines du système Gamma.

Cette conception est basée d'une part sur les caractères communs à ces trois globulines, similitudes qui existent pour leurs propriétés physico-chimiques, pour leurs déterminants antigéniques et pour leur rôle fonctionnel; d'autre part sur la démonstration, faite par HEREMANS, que trois autres globulines, qui ont la mobilité électrophorétique bêta 2, ne possèdent pas ces caractères communs et ne peuvent être classées dans ce groupe.

a) Les caractères communs des Globulines du système Gamma -

I) Propriétés physico-chimiques -

Elles sont résumées dans le Tableau III, extrait de la thèse d'HEREMANS.

Ce tableau montre combien les ressemblances mutuelles sont considérables au point de vue chimique et physique.

TABLEAU III

COMPARAISON DES GLOBULINES GAMMA, BETA 2 A ET BETA 2 M

PROTEINE	GAMMA-GLOBULINE	BETA 2 A-GLOBULINE	BETA 2 M-GLOBULINE
Synonymes	-Gamma 2-globuline -7 S Gamma 2-globuline	-Gamma I A-globuline -7 S Gamma I-globuline	-Gamma I M-globuline -I9 S Gamma-globuline
Constante de sédimentation S_{20}	6 - 7	7	I8 - 20
Mobilité (en tampon Michaelis à pH 8,6) $(-I0^{-5}) cm^2.V^{-I}.s^{-I}$.	de -0,6 à +3,0 (Modale 0,78)	de I,2 à 3,6 (Modale 2,2)	environ 2
Limites de précipitation en $(NH_4)_2SO_4$ (pH 7)	de I,2 à I,8 M	de I,3 à I,8 M	de I,I à I,6 M
Solubilité dans l'eau distillée (pH 7)	partiellement euglobuline	pseudo-globuline	euglobuline
Solubilité en présence de métaux lourds	peu soluble	soluble	peu soluble
COMPOSITION CHIMIQUE			
Azote	I5,64 %	I6,20 %	I4,47 %
Lipides	-	-	-
Glucides totaux	2,58 %	I0,66 %	9,80 %
Hexoses	I,23 %	4,75 %	5,20 %
Fucose	0,29 %	0,22 %	0,62 %
Hexosamines	I,I4 %	3,75 %	2,90 %
Acide sialique	0,22 %	I,74 %	I,70 %

Extrait de: HEREMANS J. (I)

Soulignons cependant que comme pour les 7 S gamma 2-globulines, la mobilité électrophorétique des globulines bêta 2 A et bêta 2 M n'apparaît pas homogène (I). Ainsi ces deux globulines sont représentées, elles aussi, par toute une famille de molécules de mobilité variée.

2) Déterminants antigéniques -

Rappelons tout d'abord que la gamma-globuline, même définie par l'immuno-électrophorèse , ne constitue pas un antigène unique, mais bien une mosaïque de déterminants antigéniques. Ceci a été démontré par l'étude des protéines de BENCE-JONES, qui a permis de conclure à l'existence de cinq déterminants gamma différents, au minimum.

FRANKLIN et KUNKEL, en 1957 (49) purent démontrer que la bêta 2 M-globuline isolée du sérum normal possède certains déterminants antigéniques communs avec les gamma-globulines. Ils confirmèrent le fait en 1960 (46).

Dès le début de l'immuno-électrophorèse, WILLIAMS et GRABAR attirèrent l'attention, nous l'avons dit, sur la coalescence partielle des lignes de précipitation des globulines bêta 2 A et gamma et suggérèrent une parenté antigénique entre ces deux globulines.

HEREMANS a repris ces recherches en comparant deux à deux les trois protéines. Il est arrivé à la conclusion que chacune des trois globulines possède des déterminants antigéniques qui lui sont propres. Mais il existe en outre des déterminants antigéniques communs aux globulines gamma et bêta 2 A; d'autres communs aux globulines gamma et bêta 2 M et d'autres encore communs aux bêta 2 A et bêta 2 M-globulines.

Enfin, selon HEREMANS, il apparaît possible, et même probable, qu'il existe des déterminants antigéniques communs à tout le groupe. Cependant les expériences que cet auteur a réalisées n'ont pu ni exclure, ni affirmer, l'existence de ces déterminants communs.

3) Le rôle fonctionnel -

Il représente une caractéristique commune fondamentale. Les trois globulines du système Gamma ont toutes un rôle d'anticorps. Mais c'est en envisageant le rôle et les caractéristiques des anticorps que nous développerons ces notions particulièrement importantes.

b) Les autres bêta 2-globulines -

Elles sont au nombre de trois. Ce sont:

I) La bêta 2 B-globuline -

Elle fut signalée pour la première fois, en I955, par SCHEIDEGGER et ROULET; elle n'est visible que par la microméthode d'immuno-électrophorèse de ce premier auteur (I32) et elle ne se retrouve que si l'on examine des sérums frais.

HEREMANS pense avoir pu démontrer son identité avec la bêta I C-globuline de MULLER-EBERHARD et NILSSON, donc avec la troisième composante (C'3) du complément.

Cette globuline ne fait partie de la région envisagée que tant que le sérum est frais; après vieillissement ou après consommation du complément, elle se dénature et se déplace vers des régions électrophorétiques plus rapides.

2) La globuline bêta 2 X -

Elle a été signalée par HEREMANS en I959. Elle n'existe qu'à l'état de traces dans le sérum normal. Ses caractères physico-chimiques sont inconnus, mais elle semble de très petit poids moléculaire. Elle ne paraît avoir aucun rapport avec les globulines du système Gamma. En pathologie, rien de particulier n'a été observé à son sujet.

3) La globuline gamma X -

HEREMANS, en I957, a signalé l'existence d'une faible ligne de précipitation, de mobilité bêta 2 à gamma, qui ne se développait que dans certains sérums pathologiques. Les travaux ultérieurs de cet auteur (I) démontrèrent l'identité de cette globuline avec la C-réactive protéine (C.R.P.). Ces travaux démontrèrent aussi l'absence de relation de cette protéine avec les globulines du système Gamma, tant en ce qui concerne les déterminants antigéniques que sur le plan des caractéristiques physiques ou chimiques. Enfin leur comportement au cours des différentes maladies est très divergent.

c) En conclusion -

Ainsi ces trois protéines ne sont situées dans la région bêta 2-gamma que par la valeur fortuitement basse de leur mobilité électrophorétique. Elles n'ont pas de rapport entre elles et il est tout à fait indiqué de les opposer aux trois globulines: gamma, bêta 2 M et bêta 2 A qui constituent un système du fait de leurs ressemblances mutuelles considérables.

La nécessité d'utiliser un vocable commun pour désigner ces trois dernières s'est donc imposée. HEREMANS a, en I959, proposé le nom " d'immuno-globulines ". Mais, une année plus tard (I), cet auteur a souligné lui-même ce que ce terme pouvait avoir d'équivoque; il n'excluait pas un ensemble de substances dont il faut reconnaître l'intervention dans le mécanisme de l'immunité:

- les constituants du complément d'une part,
- le système de la properdine d'autre part.

Aussi HEREMANS a-t-il préféré l'expression " Globulines du système Gamma ". Ce nom a l'avantage d'être moins interprétatif et de mettre en relief la filiation qui relie les conceptions actuelles à l'idée première de TISELIUS: des " gamma-globulines " de celui-ci il a été fait un groupe

plus homogène et plus naturel, par l'exclusion de trois constituants qui n'en partageaient ni la fonction, ni les propriétés physico-chimiques ou immunologiques; et dans le noyau résiduel, il a été distingué les trois constituants principaux: gamma, bêta 2 A-et bêta 2 M-globulines.

Cette conception a reçu en pathologie une confirmation éclatante. D'une part, comme nous le verrons, les agammaglobulinémiques qui n'ont pas de gamma-globulines visibles à l'électrophorèse, s'avèrent, à l'immuno-électrophorèse, avoir un déficit parallèle de ces trois globulines. D'autre part à chacune de ces trois composantes du système Gamma correspond une affection où cette composante est produite en quantité très considérable et avec des anomalies qualitatives de sa composition chimique et de sa constitution antigénique, c'est-à-dire sous la forme d'une " paraprotéine ". La paraprotéinémie correspondant à la bêta 2 M-globuline est la macroglobulinémie de WALDENSTROM; aux globulines gamma et bêta 2 A correspondent les myélomes. Mais la description de ces affections sort de notre propos.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre II

LES PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES :

IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE, REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

REACTIONS IMMUNO-TOXIQUES

Les phénomènes immunologiques jouent un rôle physiologique et pathologique fort important.

En physiologie, les anticorps sont un des éléments fondamentaux de la défense de l'organisme contre une infection.

Mais la fonction des anticorps ne se limite pas à des effets protecteurs. Leur intervention a été reconnue dans d'autres phénomènes dont les conséquences sont néfastes pour l'organisme. Ce sont:

- les réactions d'hypersensibilité spécifique,
- les réactions immuno-toxiques.

A- L'IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE ET LES ANTICORPS -

Les mécanismes de l'immunité anti-infectieuse sont complexes et d'autres facteurs que les anticorps y jouent un rôle non négligeable. C'est pourquoi, avant d'étudier l'intervention des anticorps dans l'immunité, nous voudrions rappeler la nature et la classification des moyens de défense de l'organisme contre une infection.

a) Les moyens de défense de l'organisme contre l'infection -

Ils peuvent être classés en facteurs:

- aspécifiques
- partiellement spécifiques
- spécifiques.

I) Les facteurs aspécifiques -

Les premiers à envisager sont les barrières naturelles qui protègent contre la pénétration microbienne. Ces barrières sont mécaniques (continuité du revêtement cutanéo-muqueux et poils des divers orifices) mais aussi chimiques. En effet on rencontre, sur les parties extérieures du corps et sur la surface des voies d'accès, soit des produits qui possèdent des propriétés antiseptiques, comme certains lipides, soit des corps possédant, par suite de leurs propriétés physiques, la capacité d'arrêter la pénétration profonde d'un germe, comme les mucines ou les glycoprotéines présentes sur les muqueuses.Enfin, certaines sécrétions, et surtout les larmes, ont un effet protecteur parce qu'elles contiennent une substance spéciale, le lysozyme, qui possède la propriété enzymatique d'attaquer certains germes.

D'autres facteurs de défense aspécifiques entrent en jeu quand un agent infectieux a pu traverser ces barrières.

Ce sont, d'une part, les processus de vaso-dilatation active avec augmentation de la perméabilité capillaire et de la diapédèse des polynucléaires qui aboutissent à réaliser l'inflammation locale.

C'est,d'autre part, la phagocytose, mise en lumière par METCHNIKOFF. Cette capacité de certaines cellules d'incorporer et de détruire des particules étrangères ou des microbes est dévolue avant tout aux leucocytes du sang

circulant. Mais d'autres cellules, fixes ou migratrices, faisant partie du système réticulo-endothélial possèdent aussi cette propriété: avant tout cellules des endothéliums capillaires du foie et des sinus de la rate, puis réticulocytes du tissu conjonctif interstitiel, enfin histiocytes migrateurs. Une fois phagocytés, les microbes sont le plus souvent dégradés à l'intérieur de la cellule et on a admis qu'ils doivent y être digérés par divers enzymes, dont les leucocytes sont particulièrement riches. Ainsi, même les extraits de leucocytes agissent sur les micro-organismes et l'on a pu isoler récemment dans des extraits de polynucléaires de Lapin une substance particulière qui tue les microbes Gram négatif, sans destruction apparente de la cellule microbienne.

Mais si la phagocytose est un processus de défense aspécifique, elle est dans certains cas facilitée par l'intervention de facteurs plasmatiques spécifiques. Ce sont les opsonines qui sont des anticorps spécifiques développés contre un germe microbien. Elles se fixent sur les substances capsulaires de ce germe qui est plus aisément phagocyté.

2) Les facteurs partiellement spécifiques -

Contrairement aux précédents, ils sont uniquement plasmatiques. Ce sont le complément et la properdine.

Le complément est un composant normal du sérum. Son existence et son abondance ne dépendent d'aucune immunisation, contemporaine ou ancienne. Il n'a jamais été isolé, mais on admet qu'il s'agit d'un ensemble possédant au moins quatre " chainons ", dont l'association est nécéssaire pour son activité. La dialyse du sérum contre de l'eau distillée montre que certaines fractions du complément sont des euglobulines et d'autres des pseudo-globulines. Nous avons

dit plus haut que la troisième composante (C'3) avait la mobilité d'une bêta 2-globuline, mais ne faisait pas partie du système Gamma.

Le mode d'action du complément n'est pas parfaitement connu, mais on sait qu'il prend part aux réactions antigène-anticorps et va en modifier les effets visibles lorsque l'antigène est de nature cellulaire (hématies et bactéries). On peut alors observer non seulement l'agglutination mais la lyse de ces cellules. Cette bactériolyse, malgré l'évidence de son action, n'a qu'un rôle discuté dans les phénomènes de défense. Elle ne s'exerce pas sur toutes les bactéries, mais seulement sur la plupart des bacilles Gram négatif; elle est surtout manifeste sur les formes avirulentes de ces germes. A côté de ces effets, le complément paraît aussi indispensable à la majeure partie de l'action opsonisante des anticorps.

Ainsi le complément est nécessaire pour que se manifestent certains effets de la réaction antigène-anticorps: hémolyse et bactériolyse. Mais les complexes antigène - anticorps peuvent le fixer sans qu'il en résulte un effet visible et mesurable. Le complément ne pourra plus alors être utilisé par un deuxième système, hémolytique par exemple. Ce fait est à la base des réactions dites de fixation ou de déviation du complément.

C'est à l'aide d'un système hémolytique qu'on dose l'activité complémentaire d'un sérum, activité qui se définit comme la plus petite quantité de sérum frais capable d'hémolyser une quantité donnée d'hématies en présence d'anticorps anti-hématies, dans des conditions précises de température, de force ionique et de temps. cette activité complémentaire disparaît par le chauffage à 56°C et diminue avec le vieillissement du sérum.

Certains aspects de l'action du complément pourraient faire penser qu'il possède une activité enzymatique, ou bien qu'il intervient pour activer un système

enzymatique, soit directement, soit en éliminant un inhibiteur de ce système. Cependant aucune preuve irréfutable d'un tel mécanisme n'a pu être apportée.

La properdine, comme le complément, est une protéine normale du sérum. A la différence de celui-ci, elle ne participe pas aux réactions antigène-anticorps mais semble jouer un rôle dans l'immunité naturelle.

PILLEMER (I24) l'a mise en évidence et isolée grâce à sa propriété de former un complexe insoluble avec du zymosan de levure à I7°. C'est une euglobuline, migrant à l'électrophorèse avec les globulines gamma. Elle ne représente pas plus de 0,03 % des protéines totales du sérum.

Son rôle biologique est difficile à préciser. Son activité ne se manifeste qu'en présence de complément et d'ions magnésium. On a pu démontrer expérimentalement:

- son pouvoir bactéricide in vitro vis-à-vis de certains germes, en particulier de bacilles Gram négatif;
- son pouvoir inhibiteur sur certains effets des virus, en particulier sur l'agglutination des hématies par les virus de la grippe ou des oreillons; la properdine s'opposerait à l'infection déterminée par ces virus;
- la diminution de son taux dans l'irradiation totale de l'organisme et le choc hémorragique, conditions où la résistance à l'infection est diminuée et où l'on voit fréquemment apparaître spontanément des bactériémies sévères;
- le parallélisme entre les variations expérimentales du taux de properdine et la sensibilté des animaux à l'infection provoquée.

Ainsi l'abondance de la properdine, variable d'une espèce à l'autre et d'un sérum à l'autre dans la même espèce, pourrait partiellement expliquer les divers degrés de résistance qu'offrent à une infection donnée les

individus et les espèces animales. Et cela indépendamment de toute atteinte antérieure, c'est à dire de toute immunisation.

3) Les facteurs spécifiques -

Dès la fin du siècle dernier, on s'est aperçu que le sérum des organismes immunisés, à la suite d'une maladie ou d'une vaccination, présentait des activités spéciales. Ces activités pouvaient être mises en évidence:

- soit in vitro, par exemple ces sérums agglutinaient des suspensions du germe en cause;
- soit in vivo, par exemple par l'effet protecteur de ces sérums contre l'injection d'une toxine.

On en a déduit que ces sérums devaient contenir des substances spéciales qui participaient à la défense de l'organisme contre les agents infectieux et que ces substances étaient spécifiques. En effet leur activité ne se manifeste qu'envers l'agent infectieux qui a provoqué la maladie ou contre lequel est dirigée la vaccination. Ces substances spéciales ont reçu le nom d'anticorps. Les anticorps jouent un rôle particulièrement important dans l'immunité et nous allons maintenant les étudier en détail.

b) Les anticorps immuns -

I) Définition - Multiplicité - Spécificité -

Rappelons tout d'abord leur définition:

"Substances qui apparaissent dans le sérum à la suite de l'introduction (ou de la pénétration) parentérale d'un produit doué de propriétés antigéniques, et qui sont caractérisées par leur capacité de réagir spécifiquement avec cet antigène".

On définit, d'autre part, les antigènes comme étant des substances capables de provoquer l'apparition d'anticorps.

La spécificité des réactions antigène-anticorps se

traduit par le fait que le ou les anticorps formés en réponse à l'injection d'un certain antigène ne réagissent qu'avec cet antigène, et non avec les autres.

La capacité de s'unir spécifiquement avec l'antigène qui a provoqué leur formation est une propriété essentielle et générale des anticorps, propriété qui est à la base de toutes leurs activités. L'union d'un anticorps avec l'antigène correspondant entraine des conséquences multiples. On peut observer in vitro et mesurer certaines de ces conséquences, ce qui permet la mise en évidence des anticorps dans le sérum.

La nature des méthodes de mise en évidence des anticorps est très variée et au fur et à mesure des progrès réalisés dans les techniques, des noms différents leur furent attribués suivant la manière dont leur activité pouvait se manifester. C'est ainsi par exemple, qu'on a désigné par le nom:

- d'agglutinine, un anticorps qui provoque l'agglutination de cellules ou de particules qui portent l'antigène à leur surface;
- de précipitine, un anticorps capable de provoquer la formation d'un complexe insoluble lorsqu'on le met en présence d'une solution contenant l'antigène;
- d'opsonine, lorsque l'anticorps, en se fixant à la surface d'un germe, en facilite la phagocytose;
- d'anticorps fixant le complément,un anticorps qui, en s'unissant à l'antigène, fixe le complément;
- d'anticorps univalent, ou bloquant, un anticorps qui semble ne pas pouvoir se combiner simultanément avec deux particules, puisqu'il se combine avec l'antigène situé sur une particule ou une cellule mais ne provoque pas l'agglutination de celles-ci.

On désigne certains anticorps également par l'activité qu'ils empêchent de se manifester. C'est ainsi qu'on parlera:

- d'anti-toxine, si cet anticorps s'oppose à un effet toxique,
- d'anti-enzyme, si l'anticorps réagit spécifiquement avec un enzyme,
- d'anti-hormone, dans le cas d'un effet anti-hormonal,
- et enfin, d'une manière générale, d'une action neutralisante lorsqu'on ne peut préciser l'activité d'un anticorps que par l'absence d'un certain effet nocif.

La multiplicité des actions observées avait conduit à penser qu'il existait autant d'anticorps doués de ces propriétés différentes. Depuis, on a découvert que le même anticorps peut être détecté par plusieurs techniques: par exemple, un anticorps précipitant peut être aussi agglutinant. Les titres d'un anticorps donné peuvent ne pas être les mêmes avec deux méthodes différentes, à cause de la différence de sensibilité des deux méthodes.

Si la multiplicité des activités des anticorps est un élément important de leurs propriétés, la spécificité des réactions antigène-anticorps est à l'origine d'une multiplicité beaucoup plus grande des anticorps eux-même, correspondant à la multiplicité des antigènes, qui est énorme.

2) Les actions de protection des anticorps -

C'est par ces actions de protection que les anticorps jouent leur rôle dans l'immunité anti-infectieuse. Elles sont, elles aussi, des conséquences de la réaction antigène-anticorps, mais certaines ne sont identifiables qu'in vivo.

La pénétration d'un germe dans l'organisme, au cours d'une maladie infectieuse, entraine, par les antigènes que

porte ce germe, la formation d'anticorps correspondants qui, dans certains cas, s'opposeront aux actions nocives du germe. Par un mécanisme analogue, les vaccinations, en introduisant dans l'organisme des produits (anatoxine, germes tués ou germes vivants atténués) possédant les caractères antigéniques d'un germe pathogène, font produire par cet organisme des anticorps protecteurs contre ce germe.

L'effet protecteur d'un anticorps défini a pu être précisé dans certains cas:

- la neutralisation d'une exotoxine par l'anti-toxine correspondante est un phénomène globalement bien connu et d'utilisation thérapeutique quotidienne. Cette neutralisation résulte d'une combinaison par juxtaposition et non d'une destruction de la toxine; celle-ci peut retrouver son activité si elle se libère du mélange neutralisé, par exemple sous l'action de l'acide chlorhydrique dilué. Mais l'anatoxine, dont les groupements toxiques sont bloqués par le formol, garde le même pouvoir antigénique que la toxine . L'union de la toxine et des anticorps provoqués par l'anatoxine se ferait donc par d'autres groupements que ceux qui sont responsables de la toxicité et il est probable que cette union empêche la toxine de se fixer ou d'agir sur les centres qui sont sensibles à son action;
- les anticorps neutralisants qui apparaissent après certaines maladies à virus ont la propriété d'inhiber le pouvoir pathogène de ces virus. Il ne s'agit que d'une inhibition car la virulence peut être retrouvée par simple dilution ou après dissociation par électrophorèse. Il semble très probable, en particulier en ce qui concerne la poliomyélite, qu'il y ait un net parallélisme entre les anticorps circulants et la résistance à l'infection.

Rappelons aussi deux effets protecteurs des anticorps que nous avons déjà envisagés:

- l'opsonisation
- et la lyse bactérienne par le complément, qui ne se produit qu'en présence de la cellule portant l'antigène et de l'anticorps spécifique.

Par contre dans beaucoup d'autres cas, on ignore le mécanisme de l'effet protecteur. Les germes pathogènes, qui portent plusieurs motifs antigéniques, entrainent l'apparition de nombreux anticorps différents. Il est certain que parmi ces anticorps beaucoup ne sont que le témoin de la pénétration du germe dans l'organisme et n'interviennent pas dans la protection de celui-ci. En d'autres termes, l'existence d'un anticorps réagissant avec un des antigènes d'un agent infectieux ne signifie nullement que l'organisme qui a fabriqué cet anticorps soit protégé.

Ceci nous conduit à envisager, dans le mécanisme de l'immunité anti-infectieuse, le rôle d'un autre facteur: l'immunité tissulaire.

c) L'immunité tissulaire -

En effet, l'intervention de facteurs circulants, qu'ils soient spécifiques ou non, ne suffit pas à rendre compte de tous les phénomènes d'immunité anti-infectieuse, principalement pour les maladies virales. Le développement d'un état de non-réceptivité tissulaire semble incontestable dans certains cas, par exemple dans l'immunité que confère la vaccination jennerienne.

A l'origine de cet état réfractaire tissulaire, on a invoqué l'existence d'anticorps fixés sur les cellules. Mais d'autres auteurs ont émis l'idée d'une capacité de défense acquise par la cellule et transmise aux générations cellulaires ultérieures.

Lorsque l'immunité tissulaire intervient, il peut y avoir des anticorps immuns circulants associés, mais comme nous le disions plus haut, ils ne sont alors que le témoin de l'infection et non un élément de protection.

Cette immunité tissulaire a été invoquée pour expliquer l'immunité anti-virale et nous verrons que les agammaglobulinémiques n'ont pas de sensibilté particulière aux infections virales , ce qui représente un argument non négligeable en faveur de cette hypothèse.

d) Les anticorps naturels -

Les anticorps dont nous avons exposé les caractéristiques dans les pages précédentes sont des anticorps immuns, acquis par l'organisme après pénétration d'un antigène. Mais des anticorps peuvent exister chez l'homme ou les animaux sans contact connu avec l'antigène ou l'agent immunisant correspondant. Ces anticorps sont dits " naturels ".

Chez l'homme, ils comprennent:

- les isohémagglutinines anti-A et anti-B,dont les antigènes correspondants ne sont pas présents dans le même organisme;
- les hémagglutinines et les hémolysines agissant sur les hématies d'autres espèces;
- des anticorps anti-bactériens; ENDERS a pu constater la présence, dans un sérum humain " normal ", d'anticorps dirigés envers au moins 26 agents pathogènes différents. Mais les taux sériques en sont très faibles.

L'existence de ces anticorps naturels pose plusieurs problèmes:

- celui de leur mode d'apparition:
  On admet que celle-ci est la conséquence d'infections inapparentes ou de pénétrations accidentelles de diverses substances antigéniques dans le milieu interne

des hommes ou des animaux. La découverte de réactions antigène-anticorps croisées, c'est-à-dire de la réaction possible d'un même anticorps avec deux substances d'origine totalement différente, mais possédant la même stucture antigénique, a fourni une explication très vraisemblable: certains de ces anticorps naturels auraient été initialement formés envers des antigènes différents de ceux qu'on a utilisés pour leur mise en évidence. Un exemple frappant est celui de la similitude antigénique entre la substance spécifique du groupe érythrocytaire humain A et la substance capsulaire du pneumocoque type XIV.

- le deuxième problème est celui de <u>la spécificité des anticorps naturels anti-bactériens</u>:
  MICHAEL et coll. (IOI) ont conclu à la spécificité des anticorps naturels dirigés contre des bactéries Gram négatif.
- le troisième problème: celui de <u>leur rôle protecteur</u> contre une infection.
  MICHAEL pense qu'il est réel, compte tenu de leur faible concentration sérique.

<u>Au total</u>, de cette revue des moyens de défense anti-infectieux, il faut retenir la multiplicité des facteurs mis en jeu et le fait que, parmi ceux-ci, les anticorps immuns ne sont qu'un élément, certes très important, mais non toujours prépondérant. Ces notions d'immunologie anti-infectieuse viendront, dans les pages qui suivent, éclairer la physio-pathologie de l'agammaglobulinémie et des syndromes de carence en anticorps.

Dans l'immunité anti-infectieuse, l'union spécifique entre un antigène et un anticorps a des effets protecteurs. Dans d'autres phénomènes au contraire, les effets de cette union peuvent être néfastes pour l'organisme où elle se produit. Ce sont des processus de ce type, que nous voulons envisager maintenant.

B- LES PHENOMENES DITS D'HYPERSENSIBILITE SPECIFIQUE -

Ils représentent des réactions particulières à un antigène exogène, chez un organisme préalablement sensibilisé à cet antigène. Ils peuvent avoir des conséquences locales ou générales et se présentent sous trois aspects différant par leur mécanisme. Il peut s'agir d'hypersensibilité de type:

- immédiat,
- "rapide",
- ou retardé.

a) Hypersensibilité de type immédiat ou anaphylactique -

Sa traduction est une réaction immédiate, intense et transitoire à l'introduction de l'antigène correspondant. Deux ordres de phénomènes doivent être envisagés:

- le choc anaphylactique,
- l'état allergique.

I) Dans le choc anaphylactique,

lorsqu'on injecte à un animal de petites quantités d'antigène et qu'on lui réinjecte le même antigène (par la voie veineuse) après un temps de latence (de 20 jours en général) on observe, suivant l'espèce animale utilisée, des manifestations apparentes variées, mais les phénomènes fondamentaux sont les mêmes:

- chute de tension artérielle,
- modification de la perméabilité vasculaire et formation d'oedèmes,

- tendance à l'hypocoagulabilité,
- contraction des muscles lisses,
- relâchement des sphincters.

Ces manifestations anaphylactiques ont été attribuées à une libération d'histamine ou de substances du même genre. Elles peuvent être prévenues par les antihistaminiques.

Des chocs anaphylactiques caractéristiques ont été observés aussi chez l'homme, à la suite d'une réinoculation d'un sérum animal par exemple.

La spécificité de ce phénomène est tout à fait identique à celle des réactions immunologiques classiques. On peut donc envisager le choc comme une conséquence de l'existence d'anticorps. Et en effet, on peut provoquer un choc (appelé choc passif) chez un animal n'étant pas sensibilisé au préalable, mais ayant reçu, avant l'injection de l'antigène, une injection d'anticorps provenant d'un animal sensibilisé à cet antigène.

Le choc passif est spécifique comme le choc anaphylactique direct. Un temps de latence est nécessaire entre l'injection du sérum contenant des anticorps et l'injection d'antigène déchainant la réaction visible; il s'explique en admettant que les anticorps injectés doivent être d'abord fixés par des cellules susceptibles.

Il semble que les anticorps en cause dans le choc anaphylactique soient des anticorps précipitants et qu'ils soient capables de fixer le complément.

2) <u>L'état allergique</u>

("atopy" des auteurs anglo-saxons) peut se manifester chez l'homme de diverses façons: asthme, rhume des foins, urticaire, dermatites, etc.... et être dû à la sensibilisation envers des substances de nature et d'origine très variées. Dans de nombreux cas d'allergie, on ne sait pas exactement comment s'est effectuée la sensibilisation. Mais à ce propos, deux faits sont à noter:

- il existe une prédisposition héréditaire à l'allergie; ce qui indiquerait qu'il entre en jeu un mécanisme qui facilite la sensibilisation ou, au contraire, qu'un système protégeant contre la sensibilisation est absent ou déficient chez les allergiques;
- l'énorme variété de substances qui peuvent intervenir pour provoquer la sensibilisation, et dont beaucoup ne possèdent pas les caractères essentiels des antigènes, fait penser à un mécanisme spécial qui les rendrait antigéniques pour certaines personnes seulement.

D'autre part, les manifestations pathologiques de type allergique ont des localisations très caractéristiques, telles que l'asthme ou des phénomènes uniquement cutanés.

La mise en évidence expérimentale d'anticorps circulants chez les allergiques se fait par l'épreuve dite de PRAUSNITZ-KUSTNER: on injecte dans la peau d'un sujet sain une petite quantité de sérum d'un allergique et, le lendemain, on injecte au même endroit une petite quantité de l'antigène. Si le sérum injecté contenait des anticorps spécifiques de cet antigène, il se forme une réaction cutanée immédiatement après l'injection de l'antigène. Cetteréaction cutanée est constituée d'une papule, entourée d'une zone érythémateuse et prurigineuse.

Comme dans les expériences d'anaphylaxie passive, un temps de latence est nécessaire entre l'injection des anticorps et celle, déclenchante, de l'antigène. Ce délai s'explique par la fixation préalable des anticorps par des cellules susceptibles.

Les anticorps démontrés par l'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER et responsables des manifestations allergiques ont des caractères très particuliers:

- ils ne sont pas précipitables;
- ils ne fixent pas le complément;

- leur activité est grandement diminuée par chauffage à 56°C pendant une demi-heure;
- la sensibilisation locale passive qu'ils produisent persiste pendant des semaines;
- enfin ils sont incapables de sensibiliser le cobaye pour créer un choc anaphylactique.

Ces anticorps ont reçu le nom de réagines allergiques (ou anticorps sensibilisant la peau). Chez les sujets allergiques, on les recherche par l'utilisation de tests cutanés: on injecte à un sujet sensibilisé une petite quantité de l'antigène correspondant dans la peau. Il apparaît une réaction immédiate: formation en quelques minutes d'une papule entourée d'un érythème. Cette réaction cutanée a le même mécanisme que l'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER.

Dans l'anaphylaxie passive comme dans l'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER, une fixation préalable des anticorps sur des cellules est nécessaire. Ce fait a conduit à admettre que les réactions d'hypersensibilité de type immédiat sont dues à des anticorps sériques secondairement fixés dans (ou à la surface de) certaines cellules réceptrices.

b) Hypersensibilité de type " rapide ", ou intermédiaire -

Ce sont les réactions connues sous le nom de " phénomène d'ARTHUS ". Elles sont d'apparition rapide (premiers stigmates microscopiques après un quart d'heure, macroscopiques après une à quatre heures) et de développement plus prolongé (plusieurs heures à quelques jours). Elles sont caractérisées par:

- des thromboses vasculaires,
- une diapédèse massive de polynucléaires,
- des hémorragies,
- de l'oedème,
- des nécroses.

Il y existe une modification des parois vasculaires à l'origine des troubles observés. Ces réactions de type

" rapide " sont dues à la rencontre d'un antigène avec l'anticorps correspondant. Cet anticorps est circulant, globulinique, de type précipitant et présent à un taux élevé.

Ce type de réaction peut être inhibé dans de fortes proportions par l'héparine ou les moutardes nitrées. Par contre les anti-histaminiques sont inactifs.

Il n'est pas toujours facile de différencier de manière absolue les réactions de type "rapide" et les réactions de type immédiat avec lesquelles elles peuvent se trouver associées.

c) Hypersensibilité de type retardé, ou tuberculinique ou bactérien

Les deux premiers types d'hypersensibilité, immédiat et rapide, sont à médiation sérique: ils peuvent être passivement transmis à l'animal intact au moyen du sérum d'animaux sensibilisés. L'hypersensibilité de type retardé, elle, est à médiation cellulaire: elle ne peut être transmise à l'animal normal que par le moyen de cellules (macrophages et cellules spléniques) d'animaux sensibilisés.

L'introduction de l'antigène déclenchant entraine des réactions à manifestations retardées:

- apparition après quelques heures,
- maximun après vingt-quatre ou quarante-huit heures.

Ces réactions sont déclenchées par la rencontre de l'antigène,non plus avec un anticorps sérique, mais avec des cellules hypersensibilisées à cet antigène, cellules qui portent une propriété immunologiquement spécifique que l'on peut dénommer (mais uniquement par commodité de langage, et sans présumer de sa nature) " anticorps intra-cellulaires". RICH et LEWIS ont démontré, in-vitro, que ce contact antigène-cellules sensibles est nocif pour la cellule, qui semble libérer des substances non histaminiques, mais de caractères peut-être proches de ceux des endotoxines. Aussi les réactions de type retardé sont-elles des réactions cellulaires: prolifération du tissu réticulo-endothélial, possibilité d'apparition

de nécroses.

Devant un certain nombre de manifestations cliniques de type allergique survenant chez l'homme, la négativité des tests d'hypersensibilité de type immédiat et les circonstances particulières d'apparition conduisent à incriminer à l'origine de ces manifestations une hypersensibilité de type retardé à médiation cellulaire. C'est l'allergie dite " de type bactérien ".

C- LES REACTIONS IMMUNO-TOXIQUES -

Il ne s'agit plus ici de réactions d'hypersensibilité, mais d'une agression directe. Plusieurs aspects doivent en être envisagés successivement.

a) Immuno-toxicité directe -

C'est un équivalent complexe, in vivo, du phénomène de l'hémolyse immune in vitro en présence de complément. In vivo, un anticorps actif contre un antigène présent dans une cellule se fixe sur celle-ci et entraine la lyse cellulaire. On admet l'intervention du complément dans cette lyse, mais les preuves expérimentales de cette participation manquent encore.

En pathologie humaine, la maladie hémolytique du nouveau-né par iso-immunisation foeto-maternelle représente actuellement le seul cas où ce mécanisme immuno-toxique pur est certainement en cause.

b) Immuno-toxicité indirecte -

Le mécanisme en est analogue à ce que sont, in vitro, les phénomènes d'hémagglutination et d'hémolyse dites " passives ". Certaines substances (thérapeutiques surtout, mais peut-être virales ou bactériennes) possèdent la double propriété de se fixer sur certaines cellules et d'être antigéniques. L'union de ces antigènes et des anticorps correspondants entraine l'altération de ces cellules. Ici, au contraire du mécanisme précédent, une cellule n'intervient

pas par ses constituants antigéniques propres, mais subit l'effet néfaste d'une réaction antigène-anticorps qui se produit à son contact.

Certains purpuras thrombopéniques du type purpura au Sédormid entrent dans ce cadre et c'est à tort que l'anticorps indirectement immuno-toxique en cause est dénommé anticorps " allergique ".

c) Auto-immunisation -

Dans ce cas, l'antigène tissulaire et l'anticorps immuno-toxique correspondant font tous deux partie du sujet lui-même.

On sait aujourd'hui que des substances peuvent être antigéniques pour l'organisme même qui leur a donné naissance. Ces faits d'auto-antigénicité semblent pouvoir être classés sous trois rubriques; il existe:

- des auto-antigènes " naturels ", tels que ceux qui sont contenus dans les spermatozoïdes, la myéline, la thyroïde et le cristallin. Ils exercent leur propriété sans qu'il leur soit apporté de modification. Ceci est attribué au fait que ces substances n'ont pas eu l'occasion, chez l'embryon, de se trouver au contact des cellules-mères des futures cellules formatrices d'anticorps. Elles n'auraient donc pas pu bénéficier de la " tolérance immunologique active" dont semblent jouir les substances (même étrangères) qui entrent en contact avec les dites cellules pendant la période embryonnaire. En conséquence, les substances particulières aux spermatozoïdes, à la myéline, à la thyroïde et au cristallin seraient ultérieurement considérées, par les cellules formatrices d'anticorps, comme des substances étrangères à l'organisme;
- des auto-antigènes " acquis ". Expérimentalement, l'apparition de tels auto-antigènes peut être obtenue par action de facteurs chimiques, toxiques ou bactériens qui, vraisemblablement, dénaturent certaines substances de

l'organisme suffisamment pour les rendre étrangères à l'organisme qui les contient;

- et, semble-t-il, des " pseudo-auto-antigènes ": on peut invoquer à leur origine une possibilité hypothétique: des antigènes exogènes (bactériens, par exemple) pourraient avoir des motifs antigéniques communs avec certaines substances appartenant à l'organisme. Cet organisme répondra par la formation d'anticorps à l'introduction de tels antigènes. Ces antigènes seront, en retour, capables de réagir avec les substances correspondantes de l'organisme.

Dans tous ces cas, la responsabilité de la réaction immuno-pathologique " d'auto-agression " revient à l'antigène, les mécanismes de formation d'anticorps réagissant au contact des auto-antigènes comme ils le font au contact de tous les autres antigènes. Les mécanismes mis en jeu se ramènent à ceux que nous avons exposés plus haut: réactions immuno-toxiques et réactions d'hypersensibilité.

L'intervention d'auto-anticorps a été évoquée à l'origine de plusieurs syndromes pathologiques humains, en particulier pour certaines anémies hémolytiques acquises.

Ainsi, le même phénomène physico-chimique, l'union entre un anticorps et un antigène, peut être le point de départ de manifestations variables, en provoquant l'intervention d'autres mécanismes. Il peut tout aussi bien aboutir à un effet néfaste qu'à un effet protecteur. La formation d'anticorps, qu'on considère généralement comme un mécanisme spécifique de défense, doit être placée dans un cadre moins finaliste et non spécifique, celui d'un mécanisme physiologique général.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre III

NATURE CHIMIQUE ET MODE DE FORMATION DES ANTICORPS

A- IDENTITE DES ANTICORPS AVEC LES GAMMA-GLOBULINES -

Les anticorps ont été d'abord définis en tant que phénomène ou activité, et non en tant que substances. Assez rapidement on s'est rendu compte, en effectuant des fractionnements de sérums contenant des anticorps connus, qu'on pouvait obtenir des fractions riches en anticorps et que ces fractions migraient électrophorétiquement comme des gamma-globulines. Des preuves nombreuses de la nature gamma-globulinique des anticorps furent fournies par les travaux expérimentaux. Ces preuves peuvent être classées sous trois rubriques:

a) Preuves physico-chimiques -

Elles sont tirées de:

- l'électrophorèse,
- l'ultracentrifugation.

I) A l'électrophorèse -

La plupart des anticorps de l'Homme, du Singe, du Lapin migrent comme des gamma-globulines.

Le pic des gamma-globulines est augmenté chez les animaux hyperimmunisés.

Ce pic est diminué de façon importante après extraction spécifique de l'anticorps du sérum (absorption de l'anticorps par contact du sérum avec l'antigène immunisant).

Les gamma-globulines, extraites électrophorétiquement du sérum de lapins injectés avec de l'ovalbumine, apparaissent comme une solution concentrée d'anticorps anti-ovalbumine.

2) A l'ultracentrifugation -

L'étude de solutions d'anticorps préparées avec des sérums anti-pneumococciques d'Homme, de Lapin et de Singe, ou des sérums anti-diphtériques de Cheval a montré que les poids moléculaires de ces anticorps sont les mêmes que ceux des gamma-globulines de ces espèces.

b) Preuves chimiques -

Elles ont été recherchées en étudiant comparativement les anticorps et les gamma-globulines par deux méthodes:

- étude des concentrations de certains acides aminés,
- analyse des groupements terminaux des chaines moléculaires.

Les faits tirés de la première méthode sont d'une valeur un peu limitée du fait que cette étude peut infirmer - mais ne peut pas affirmer - l'identité d'espèces moléculaires. Cependant aucune différence significative n'a été trouvée, par plusieurs auteurs, entre les pourcentages de l'azote total, de l'azote aminé et de différents acides aminés dans les gamma-globulines et les anticorps.

L'analyse des groupements terminaux a été utilisée plus récemment par PORTER pour étudier les gamma-globulines et les anticorps anti-ovalbumine du Lapin. Dans les deux cas

il a trouvé que la molécule comprenait une seule chaine et que les gamma-globulines et l'anticorps avaient la même séquence terminale d'amino-acides, ceci pour cinq amino-acides. Vu les très nombreuses possibilités de séquences d'amino-acides, cette similitude d'un pentapeptide terminal constitue un argument de valeur.

c) Preuves immunologiques -

Elles ont été obtenues par l'utilisation de gamma-globuline sérique " normale " et de globuline anticorps comme antigène injecté à des lapins. L'étude immunologique des anticorps obtenus a montré que chacun de ces antigènes épuise complètement les anticorps formés contre l'autre.

Ainsi, la présence de la plupart des anticorps dans les fractions gamma-globuliniques du plasma est unanimement admise à l'heure actuelle. Et ce fait vient, à la fois, accentuer l'hétérogénéité des gamma-globulines, et leur fournir un caractère commun fondamental. Il accentue l'hétérogénéité des gamma-globulines, parce que la multiplicité presque infinie des substances antigéniques, et partant la multiplicité des anticorps, supposent l'existence d'un très grand nombre de gamma-globulines différant par leur spécificité immunologique. En d'autres termes, chacune des trois globulines du système Gamma est constituée par toute une famille de molécules ayant une même structure immuno-chimique de base, mais se diversifiant par leurs propriétés physiologiques. Par contre, leur fonction d'anticorps constitue un aspect commun fort important, sinon le plus important, des gamma-globulines: elle a permis de faire entrer dans ce groupe des fractions, telles que les gamma I-globulines qui, originellement, paraissaient ne pas en faire partie. Surtout cette fonction d'anticorps, jointe aux similitudes physico-chimiques et antigéniques, fait du groupe des globulines du

système Gamma, un groupe homogène.

B- SUPPORT CHIMIQUE DE LA SPECIFICITE DES ANTICORPS -

Une fois établie la nature gamma-globulinique des anticorps, un problème se pose: A quelles différences de constitution chimique correspond la spécificité de chaque anticorps pour l'antigène qui a provoqué sa formation ?

C'est une question difficile à résoudre. La structure exacte des anticorps n'est pas encore définie. Le fait que ce sont des protéines volumineuses qui comportent un grand nombre de groupements divers (par exemple, les restes des acides aminés qui émergent de la chaine peptidique) rend leur étude très complexe.

L'explication de la spécificité des anticorps a été cherchée en partant des conceptions de LANDSTEINER sur la spécificité des antigènes. En fixant sur des protéines des petites molécules de constitution chimique connue et en utilisant ces " antigènes artificiels " pour immuniser des animaux, LANDSTEINER a montré qu'une partie des anticorps formés était spécifique du groupement chimique fixé. De nombreuses études, effectuées avec des séries de composés chimiques différents, il a pu conclure que la spécificité d'un antigène était due à la nature et à la configuration spatiale de ses groupements chimiques. Cet ensemble structural spécifique est désigné sous le nom de " groupement déterminant " ou " motif antigénique ".

On ne connait pas avec précision le mécanisme de l'union d'un anticorps avec son antigène ni la nature des groupements chimiques responsables de cette union. Cependant,des faits connus à ce sujet,on a tiré la conclusion que l'union antigène-anticorps peut se faire aussi bien par suite de réactions ioniques que par des forces de VAN DER WALS et des liaisons hydrogène. Parmi ces forces qui lient entre eux l'antigène et l'anticorps, les plus importantes

sont les forces de VAN DER WAALS , qui sont des forces très générales d'attraction intermoléculaire. Elles ne dépendent pas de la nature des molécules en présence, mais ne s'exercent que si les atomes respectifs de celles-ci sont en contact étroit. Elles ne jouent donc que si les groupements chimiques de l'antigène et de l'anticorps peuvent s'adapter les uns aux autres.

On en conclut, puisque la spécificité des antigènes est fonction de leur configuration spatiale, que les anticorps doivent posséder dans leur structure des configurations complémentaires.

On explique aisément, selon cette conception, le phénomène des réactions croisées, dont nous avons parlé plus haut: pour qu'un anticorps puisse réagir avec un antigène voisin de celui qui a suscité son apparition, il suffit que la surface réactive de ce second antigène soit suffisamment voisine de celle de l'antigène original pour que des forces inter-atomiques stables puissent naître au contact de l'anticorps.

C- LES GAMMA-GLOBULINES " NORMALES " ET LES ANTICORPS -

Si la spécificité immunologique de chaque anticorps est un phénomène indiscutable, et si l'explication qui vient d'en être donnée semble très valable, ces différences de constitution sont suffisamment discrètes pour ne pas faire apparaître une spécificité antigénique nettement distincte. En effet, si l'on utilise un anticorps, de spécificité immunologique connue, comme antigène injecté à un animal, l'organisme de celui-ci ne pourra distinguer ces différences de structure et l'anti-sérum obtenu réagira indifféremment avec toutes les gamma-globulines.

Ces faits conduisent à poser la question suivante: " Les gamma-globulines d'un sérum " normal " sont-elles toutes des anticorps? "

Or la grande variété des matériaux potentiellement antigéniques, auxquels chaque humain est exposé, empêche toute analyse complète des anticorps d'un sérum donné, ou d'une préparation de gamma-globulines. Ceci d'autant plus qu'il est démontré qu'un même antigène peut déclencher la formation de plusieurs anticorps qui lui sont cependant spécifiques. Les anticorps immunologiquement identifiables dans le sérum humain ne représentent qu'une petite fraction du total des gamma-globulines. Par exemple, le taux de l'antitoxine diphtérique chez des sujets vaccinés est de 3 mg/l (4). Et il est rare, dans les conditions d'immunisation de l'homme, d'observer un titre d'anticorps suffisamment élevé pour qu'il en résulte un pic identifiable à l'électrophorèse.

Ainsi, il est possible que certaines gamma-globulines ne soient pas des anticorps. Mais, à l'opposé, aucune propriété physique, chimique ou antigénique connue actuellement, ne permet de distinguer les anticorps des gamma-globulines que l'on trouve dans le sérum d'un sujet considéré comme " normal ".

D- LOCALISATION DES ANTICORPS DANS LES DIFFERENTES FRACTIONS GLOBULINIQUES -

a) Généralités -

Ceci revient à envisager les corrélations entre la mobilité électrophorétique ou la constante de sédimentation d'un anticorps et ses propriétés immunologiques. C'est une question qui a suscité de très nombreux travaux, dont les conclusions ont été souvent discordantes. D'où l'impression de complexité et de grande confusion qui se dégage de leur lecture.

Ces discordances sont dues à plusieurs causes:

I) les unes tiennent à la variabilité des corrélations

entre la mobilité ou le poids moléculaire et la spécificité d'un anticorps. Cette variabilité peut se manifester:

- dans le temps, au cours de l'immunisation:

Chez le Cheval hyperimmunisé par l'anatoxine diphtérique, les anticorps produits apparaissent d'abord dans les gamma-globulines lentes, puis ultérieurement dans une fraction plus rapide, de mobilité bêta 2 (fraction T). Il en est de même chez le Lapin immunisé avec de l'ovalbumine, ou des antigènes bactériens (pneumocoque type III) ou viraux (virus de la grippe) (PORTER);

- dans " l'espace ":

Le même anticorps peut être trouvé dans deux fractions différentes. Les réagines syphilitiques ont été trouvées à la fois dans les 7 S et les I9 S gamma-globulines. A l'électrophorèse en bloc d'amidon, les réagines allergiques au pollen d'Ambrosie et les anticorps bloquants contre ce pollen migrent à la fois avec les gamma I- et les gamma 2-globulines. (SEHON et coll. -I35).

- enfin, d'un animal d'expérience à l'autre,

la localisation de l'anticorps correspondant à un même antigène peut varier.

2) Les autres discordances s'expliquent par:

- les méthodes différentes de fractionnement utilisées pour ces études, le comportement électrophorétique d'un anticorps pouvant ne pas être le même dans tous les milieux, ou l'activité de celui-ci pouvant être modifiée par les procédés chimiques employés;

- le fait que beaucoup des travaux consacrés à ce sujet sont antérieurs à la mise au point de la conception moderne, élargie, des gamma-globulines, basée sur les constatations de l'immuno-électrophorèse. Par exemple, CANN et Mary LOVELESS (2I,22) ont étudié à l'aide de l'électrophorèse-convection, la localisation des réagines allergiques.

Ils ont conclu que celles-ci se trouvaient dans les bêta-globulines, mais sans pouvoir exclure la possibilité d'une localisation dans les bêta 2-globulines, ce qui inclurait ces réagines dans les gamma-globulines.

b) Localisations préférentielles -

Les premiers travaux d'ensemble sur les localisations des anticorps sont ceux d'ENDERS, en I944. Ils étaient surtout consacrés à démontrer la localisation gamma-globulinique des anticorps, mais signalaient déjà que les isohémagglutinines et l'agglutinine typhique O avaient une localisation particulière.

ONCLEY publia en I953 (II4) le Tableau reproduit ici sous le N°IV. On voit que la plupart des anticorps antibactériens et anti-viraux étudiés sont situés dans la fraction II. Mais les isohémagglutinines et l'agglutinine typhique O sont localisées dans la fraction III-I, où prédominent les gamma I-globulines, rapides.

Les travaux ultérieurs ont confirmé ces résultats, et la plupart des auteurs admettent les faits suivants:

- presque tous les anticorps antitoxiques, antibactériens et anti-viraux sont des 7 S gamma-globulines;

- les I9 S gamma I-globulines (bêta 2 M-globulines) représentent la localisation préférentielle d'un certain nombre d'anticorps. Parmi ceux-ci on trouve:

I) Les isohémagglutinines naturelles -

(PEDERSEN; DEUTSCH et coll.; FILITTI-WURMSER, 42; KUNKEL, 79). Mais FAHEY et ses collaborateurs (40) ont pu, en utilisant une méthode de chromatographie séparative, démontrer que les isohémagglutinines comprenaient deux fractions:

TABLEAU IV

TENEURS MOYENNES EN ANTICORPS

DES FRACTIONS II-I,2 , II-3 ET III-I

(Rapportées à des poids identiques de protéines)

ANTICORPS	FRACTION II-I,2	FRACTION II-3	FRACTION III-I
Iso-hémagglutinines	(0,2)	(0,4)	I6
Agglutinines typhoïdiques O	0,4	I,2	I6
Agglutinines typhoïdiques H	8	8	4
Antitoxine diphtérique	I0	7	4
Antitoxine streptococcique	9	9	-
Virus grippal A:			
-Epreuve de Hirst	4	4	3
-Fixation du complément	7	(7)	-
-Protection de la souris	9	I2	4
Oreillons:			
-Fixation du complément	8	(8)	-

D'après ONCLEY L. (II4)

- l'une de constante S_{20} = I8, située donc dans les bêta 2 M-globulines;
- l'autre, de constante S_{20} = 6,6, la fraction de poids moléculaire élevé étant en plus grande quantité.

2) Les anticorps de FORSSMAN;

3) Les agglutinines typhiques O

localisées dans les gamma I-globulines par DEUTSCH et ses collaborateurs (I947), puis par ONCLEY (I953). Plusieurs autres auteurs ont confirmé cette localisation dans les gamma I-globulines de poids moléculaire élevé. Récemment (I962), LO SPALLUTO, FINK et leurs collaborateurs (86 et 43), ont étudié, chez I50 sujets, la formation des anticorps après vaccination par le T.A.B. - tant chez l'adulte que chez l'enfant, le nouveau-né et le prématuré. Ils ont montré, à l'aide de la chromatographie sur D.E.A.E.-cellulose,que les anticorps anti-typhiques O étaient présents exclusivement dans les I9 S gamma-globulines;

4) Les agglutinines anti-paratyphiques B (I)

5) Les anticorps anti-colibacillaires

au moins en ce qui concerne les anticorps bactéricides en présence de complément (238);

6) Les anticorps de WASSERMANN (49);

7) Les anticorps anti-Rh complets,

encore qu'il ait été trouvé, pour ces anticorps, une mobilité plus grande en gélose (2);

8) Certains auto-anticorps anti-thyroïdiens

(GRABAR et BURTIN- 60);

9) Certains anticorps anti-noyau

trouvés chez les malades présentant un lupus érythémateux disséminé (GRABAR et BURTIN - 60);

IO) Le facteur rhumatoïde

(KUNKEL; EYQUEM et coll.-37),dont la nature d'anticorps est admise par la plupart des auteurs.

Mais les constatations que nous venons de rapporter appellent deux réserves:

- ces localisations préférentielles dans les bêta 2-macroglobulines ne sont pas unanimement admises. Il semble cependant que tous les auteurs soient d'accord en ce qui concerne les isohémagglutinines et le facteur rhumatoïde,et, à un moindre degré, les agglutinines typhiques O.
- ces localisations peuvent ne pas être exclusives, nous l'avons dit. Un anticorps présent dans les I9 S gamma-globulines peut être trouvé simultanément dans une autre fraction.

A propos des anticorps anti-typhiques O, LO SPALLUTO et coll. (86) posent la question suivante: Pourquoi certains antigènes n'entrainent-ils la formation que d'anticorps du type I9 S? Et ils remarquent que les anticorps ayant une telle localisation préférentielle paraissent, pour la plupart, être formés en réponse à des antigènes particuliers, relativement riches en hydrates de carbone.

Reste à envisager la nature des anticorps éventuellement localisés dans la bêta 2 A-globuline. L'isolement de celle-ci est récent. Peu de travaux encore ont été consacrés

à ce sujet. SCHULTZE, cité par HEREMANS (I), aurait trouvé dans celle-ci:

- l'antitoxine diphtérique,
- l'antitoxine tétanique,
- l'agglutinine anti-typhique O (ce qui est en contradiction avec les travaux précédemment rapportés),
- " dans une certaine mesure " (I) l'agglutinine anti-typhique H.

Mais d'autres travaux sont nécessaires pour préciser ces points.

c) La localisation des réagines allergiques -

Ce problème a été très controversé. Beaucoup de travaux se sont attachés à préciser si les réagines allergiques étaient ou non des gamma-globulines.

CANN et Mary LOVELESS (2I et 22), en utilisant l'électrophorèse-convection, ont démontré que ces réagines migraient avec les bêta-globulines. Mais leurs travaux n'ont pu éliminer la possibilité que cette migration se fasse avec les bêta 2-, c'est-à-dire les gamma I-globulines. D'autre part ces auteurs ont démontré que les anticorps bloquants qui apparaissent chez les allergiques désensibilisés migrent avec les gamma-globulines.

SEHON (I35) a localisé les réagines au pollen d'Ambrosie, soit dans les gamma I-, soit dans les gamma 2-globulines, soit dans les deux à la fois, par la technique de l'électrophorèse en bloc d'amidon.

MENZEL (98) a tiré d'une étude des réagines par les méthodes de fractionnement chimique, la conclusion qu'elles étaient associés aux fractions qui contiennent des gamma-globulines. KUHNS (4) partage cette opinion.

COOKE et MENZEL (23) concluent de leurs expériences que les réagines peuvent être associées avec les gamma-, les bêta- ou les alpha 2-globulines, indifféremment.

Enfin, récemment, HEREMANS (70) a pratiqué des

réactions cutanées de PRAUSNITZ-KUSTNER avec du sérum total et une fraction bêta 2 A-globuline extraite des mêmes sérums, provenant de 6 malades allergiques au pollen. Il a comparé, par des dilutions croissantes, l'activité du sérum total et de la bêta 2 A-globuline et conclu que celle-ci portait l'activité réaginique du sérum.

On voit donc combien les conclusions de ces travaux sont discordantes. L'existence à l'immuno-électrophorèse, d'une ligne de précipitation des gamma-globulines allant jusqu'à la région alpha 2 pourrait fournir une explication de ces divergences.Quoiqu'il en soit, la question de savoir si les réagines allergiques font ou non partie des gamma-globulines n'est pas tranchée, dans l'état actuel de nos connaissances. Nous verrons plus loin que les agammaglobulinémiques ont permis d'étudier ce problème sur le plan clinique. Mais, là encore, aucune conclusion indiscutable n'a pu être apportée.

E- LE MODE DE FORMATION DES ANTICORPS -

a) Les différentes théories -

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce mode de formation. Certaines ne peuvent plus être prises en considération actuellement, telles que: transformation des antigènes en anticorps; transformation de globulines " normales " en anticorps; formation d'anticorps par un mécanisme analogue à la duplication des chromosomes ou des ultra-virus.

Trois théories sont, pour l'instant, acceptées comme base de discussion:

I) L'hypothèse la plus classique a été formulée par BREINL et HAUROWITZ. Elle a été développée par

ALEXANDER et par MUDD. Pour ces auteurs, l'antigène intervient en modifiant la synthèse normale des globulines de telle sorte que les globulines néoformées possèdent une configuration qui s'adapte à celle de l'antigène. HAUROWITZ pense qu'il doit exister dans les cellules des " organisateurs chimiques " qui dirigeraient la synthèse enzymatique des protéines de telle manière que celles-ci possèdent ensuite des configurations spécifiques de l'espèce ou du tissu; la synthèse des protéines se ferait ainsi sur"moule". Sous l'influence de la présence d'un antigène, le moule serait modifié et la synthèse aboutirait à des molécules d'anticorps qui posséderaient une chaine d'amino-acides adaptée aux groupements présents à la surface de la molécule d'antigène. Ainsi, une spécificité est conférée à la globuline de telle sorte qu'elle acquière les propriétés d'un anticorps. Donc, à l'intérieur d'une même espèce,les anticorps différeraient les uns des autres et des gamma-globulines " normales " par leur composition en amino-acides ou les séquences de ceux-ci.

2) PAULING (I20)a proposé une autre explication:

La molécule d'antigène n'interviendrait qu'après la synthèse de la molécule d'anticorps, mais avant que la structure de celle-ci ne soit stabilisée. La chaine d'amino-acides de la gamma-globuline serait plissée en présence du matériel antigénique, de façon à réaliser une configuration de la molécule globulinique complémentaire des groupements réactifs de la molécule d'antigéne.

Cette théorie, comme la précédente, suppose la présence du matériel antigénique pendant la période de formation de l'anticorps. D'autre part, dans ces deux hypothèses, le système enzymatique cellulaire ne serait pas modifié par l'antigène, celui-ci n'intervenant que pour modifier la structure finale des globulines.

3) Une troisième hypothèse a été formulée par BURNET et FENNER (I7). Ces auteurs ont surtout voulu expliquer la longue persistance dans l'organisme des mécanismes formateurs d'anticorps. Les deux points essentiels de cette théorie sont:

- la modification du système enzymatique de synthèse des anticorps par l'antigène; ce système enzymatique synthétise une globuline qui réagit spécifiquement avec l'antigène;
- la transmission héréditaire à des cellules-filles de la capacité de synthétiser cet anticorps spécifique par transmission de cette modification du système enzymatique. La présence de l'antigène ne serait donc pas nécessaire pour la conservation de la propriété de synthétiser les anticorps.

b) Concordance de ces théories avec les faits expérimentaux -

GREEN et ARKER, par des expériences chez le Lapin avec un amino-acide à carbone marqué, ont montré que les anticorps ne sont pas formés à partir de protéines déjà constituées, mais à partir d'acides aminés libres. Ce fait n'est contredit par aucune des trois théories, même celle de PAULING.

L'existence d'un temps de latence entre l'injection d'un antigène chez un animal neuf et le moment où l'on peut mettre en évidence des anticorps dans son sérum (3 à 5 jours, au moins) s'explique mieux par la théorie de BURNET. Ce temps de latence serait dû au délai nécessaire à la formation d'un système enzymatique nouveau. De même, si l'on injecte de nouveau, à un animal déjà immunisé, le même antigène, l'élévation du taux des anticorps apparaîtra plus rapidement qu'après l'injection initiale. Cette " réaction rapide " s'explique mieux, elle aussi par la

théorie de BURNET; elle serait due à la préexistence du système enzymatique.

L'hypothèse que des cellules-filles héritent le système enzymatique synthétisant les anticorps semble étayée par les expériences de COONS, qui a montré qu'après une première injection d'antigène, seules quelques cellules isolées de la rate contiennent des anticorps, tandis qu'après une injection de rappel les cellules qui les renferment sont disposées en amas ou en colonies.

La théorie de BURNET conduit à admettre qu'une cellule et celles qui en dérivent par division mitotique peuvent répondre à un antigène donné et à lui seul. Cette notion, d'abord suggérée,sur le plan expérimental, par les travaux de COONS, en I958, a été confirmée par les expériences de NOSSAL et LEDERBERG sur la réponse immunologique de plasmocytes isolés de rats immunisés contre plusieurs lignées de Salmonelles (cités par MATHE - 96).

Mais cette hypothèse de la transmission héréditaire de la capacité de former les anticorps, se heurte cependant à deux objections sérieuses:

- en effet, s'il en était ainsi, on devrait s'attendre à ce qu'un organisme immunisé continuât indéfiniment à fabriquer des anticorps, et que leur taux aille en s'accroissant, ce qui ne se vérifie pas;
- d'autre part, le nombre des substances douées d'un pouvoir antigénique est extrêmement élevé, surtout si l'on envisage aussi les antigènes artificiels que l'on peut synthétiser en fixant diverses substances chimiques sur des protéines. Il faudrait donc admettre qu'autant de systèmes enzymatiques peuvent être formés pour synthétiser des anticorps spécifiques pour chaque antigène. L'hypothèse du " moule " semble mieux expliquer la multiplicité théorique des

anticorps pouvant être formés.

Par contre, cette hypothèse ne fournit pas d'explication à la rapidité de la réponse secondaire. On lui a reproché aussi le fait qu'elle implique la présence constante de l'antigène à l'endroit où se forment les anticorps, car on croyait que lorsqu'il y a des anticorps en circulation, il ne devait plus subsister d'antigène dans l'organisme. Mais, grâce à l'emploi d'antigènes marqués par des éléments radioactifs, on a constaté la persistance de ces éléments pendant longtemps dans les tissus.

Cet ensemble de critiques montre que ces théories, telles qu'elles ont été proposées, nécessitent encore des additions ou des adaptations pour cadrer avec les faits expérimentaux.

F- LIEU DE FORMATION DES ANTICORPS -

C'est un sujet qui a suscité de très nombreux travaux qui cherchaient à préciser:

- dans quels organes se forment les anticorps,
- et quels types de cellules sont responsables de cette formation.

a) Les méthodes expérimentales utilisées -

Elles sont assez diverses. Ce sont:

I) L'étude de la corrélation des taux d'anticorps extraits des tissus avec les observations cytologiques montrant la prolifération éventuelle de tel ou tel type cellulaire;

2) L'étude de la libération d'anticorps par des tissus et des cellules cultivés in vitro.

Les matériels mis en culture ont été des fragments:

- de rate,
  en séparant autant que possible la pulpe rouge et la pulpe blanche(FAGRAEUS),
- de ganglions,
- de foie,
- de thymus,
- des cellules de la moelle osseuse,
- des cellules de la lymphe du canal thoracique.

Remarquons que, dans tous les cas, la production d'anticorps par des cellules isolées cultivées in vitro, ne fut obtenue que si ces cellules provenaient d'animaux ayant reçu, peu de temps avant le prélèvement, une injection d'antigène. Jamais, sauf dans des expériences de CARREL, il ne fut possible d'obtenir une production d'anticorps par des cellules provenant d'animaux non immunisés, en ajoutant simplement l'antigène au milieu de culture.

3) Des expériences d'agglutination de bactéries par des cellules provenant d'animaux préalablement sensibilisés par ces bactéries.

Mais il faut noter que, dans ces travaux, les expériences de contrôle ont utilisé exclusivement les cellules d'animaux non sensibilisés et des suspensions bactériennes. Aucune expérience ne fut pratiquée avec des cellules provenant des animaux sensibilisés et un matériel antigénique hétérologue, pour tester la spécificité de la réaction. En effet, le mécanisme de l'agglutination spécifique de bactéries par des cellules lavées n'est pas élucidé;

4) La coloration élective des acides nucléiques dans les cellules pendant la formation des anticorps.

CASPERSON et BRACHET ont montré que la synthèse des protéines, donc des anticorps, est intimement

liée à la présence, dans les cellules, d'acides ribonucléiques. On a donc recherché ces acides dans les cellules susceptibles de produire des anticorps en les colorant électivement par la pyronine;

5) L'utilisation des anticorps fluorescents.

Elle a été mise au point par COONS: des coupes de tissus, provenant d'animaux ayant reçu des antigènes, sont plongées dans des solutions d'anticorps homologues qui ont été préalablement conjugués avec de la fluorescéine. Au microscope, on voit la fluorescence aux points de la coupe où la concentration de l'antigène est suffisante pour qu'il se combine avec l'anticorps fluorescent.

Pour la détection des anticorps dans les tissus, il faut modifier la méthode: la coupe du tissu contenant les anticorps est d'abord plongée dans une solution de l'antigène homologue; un précipité antigène-anticorps se forme. La coupe est ensuite plongée dans une solution de l'anticorps fluorescent, où l'antigène (qui a précipité avec l'anticorps du tissu), peut aussi se combiner avec l'anticorps fluorescent, marquant ainsi le point où se trouve l'anticorps étudié dans le tissu. Cette méthode est moins sensible dans la détection des anticorps que dans celle des antigènes (à cause de la concentration d'anticorps supérieure à celle de l'antigène dans les précipités spécifiques);

6) Des expériences de transfert de cellules provenant de ganglions lymphatiques, de la rate ou de la lymphe.

Ces cellules sont prélevées à des animaux ayant reçu une injection d'antigène et transmises à des animaux non immunisés, qui, très souvent, ont subi une irradiation préalable. Celle-ci les rend totalement incapables de synthétiser d'eux-même des anticorps. Les cellules transférées doivent être vivantes; sinon elles ne déclencheront pas la production d'anticorps chez le

récepteur.

Deux hypothèses existent pour expliquer le transfert de la capacité de synthèse des anticorps:

- les cellules transmises assurent directement la synthèse des anticorps;
- ou bien, elles contribuent à la synthèse de ces anticorps en fournissant une substance utilisée par les tissus de l'animal récepteur pour cette synthèse.

b) Les conclusions de ces expériences -

Malgré leur abondance, elles n'ont qu'imparfaitement répondu aux trois questions suivantes:

I) Dans quels organes se forment les anticorps ?

L'accord a été assez facile en ce qui concerne la production des anticorps par:

- les ganglions lymphatiques,
- la rate.

Mc MASTER, dans sa revue de la question (89) a analysé les travaux publiés et en a résumé les conclusions.

L'intervention du thymus est beaucoup moins certaine, quoique cette glande soit généralement considérée comme faisant partie du système lymphoïde. Beaucoup d'auteurs (HARRIS et coll., BJORNEBOE et coll., FAGRAEUS) récusent cette fonction thymique. Pourtant HALE et STONER, en I955, ont montré que des transplants de thymus pouvaient produire des anticorps. GOOD, en I962, (58), montra que la thymectomie, chez des animaux nouveau-nés, entrainait des anomalies de la réactivité immunologique.

2) Dans quelle zone des organes formateurs apparaissent d'abord les anticorps ?

- Dans la pulpe blanche de la rate, en particulier dans les follicules lymphoïdes, pensent les partisans de l'origine lymphocytaire des anticorps, WARD et coll., par exemple (cités par HARRIS - 68);
- Dans la pulpe rouge de la rate et dans les cordons médullaires des ganglions lymphatiques, pensent plutôt les partisans de l'origine plasmocytaire.

3) Quelle est la nature de la cellule (ou des cellules) formatrice d'anticorps ?

C'est à ce propos qu'existent les plus grandes divergences. Deux groupes d'auteurs s'opposent: les uns pensent que ce sont les lymphocytes qui forment les anticorps; d'autres penchent en faveur des plasmocytes. Chacune des méthodes expérimentales que nous venons d'exposer a fourni, entre les mains d'auteurs différents, des arguments en faveur de l'une et de l'autre théorie. En 1956, T.N. HARRIS et Susanna HARRIS (3) ont fait une revue complète de ces travaux et récapitulé les arguments expérimentaux les plus valables en faveur de chaque conception.

A l'appui de l'origine lymphocytaire des anticorps, ils ont retenu les expériences suivantes:

- EHRICH et HARRIS étudièrent les ganglions satellites d'une injection d'antigène typhique chez le Lapin. Outre la prolifération lymphocytaire considérable dans le cortex ganglionnaire, il existait une augmentation importante du nombre des cellules de la lymphe efférente:
  - 16.000 à 18.000/mm^3 avant l'injection,
  - 40.000 à 150.000/mm^3 du 4° au 6° jour après celle-ci.

Ces cellules étaient pour 99 % des lymphocytes. Cette lymphe efférente était plus riche en anticorps que le sang circulant et les lymphocytes libérés par le ganglion contenaient 4 à I2 fois plus d'anticorps que la lymphe efférente dont ils provenaient.

- WESSLEN fit à des lapins des injections répétées de bacilles typhiques et cultiva les cellules provenant de la lymphe du canal thoracique de ces animaux. Le liquide de ces cultures contenait des taux très élevés d'agglutinines anti-typhiques (8 à 80 fois plus élevés que dans les préparations provenant de cellules lysées). Les cellules ainsi cultivées étaient toutes des lymphocytes.

- Enfin, dans des expériences de transfert de cellules productrices d'anticorps, les études cytologiques faites par plusieurs auteurs (CHASE, REBUCK et coll., MITCHINSON, HARRIS et coll., ROBERTS et DIXON) ont montré une prédominance considérable des cellules lymphocytaires en particulier des petits lymphocytes, parmi les cellules injectées. Remarquons cependant tout de suite qu'il y avait toujours un petit pourcentage (0,5 à 5 %) de plasmocytes parmi ces cellules.

A l'appui de l'origine plasmocytaire sont convaincants les protocoles expérimentaux suivants:

- BJORNEBOE et GORMSEN (I4,I5) injectèrent des lapins avec différents types de pneumocoques et constatèrent une augmentation concomitante des plasmocytes dans les tissus. Des infiltrats cellulaires du tissu adipeux de la loge rénale étaient très riches en anticorps et ces infiltrats étaient constitués pour 90 % de plasmocytes.

- FAGRAEUS (39) injecta à des lapins des antigènes bactériens ou protéiques et étudia la cytologie de la rate en corrélation avec l'apparition des anticorps dans le sérum. Cet auteur constata que des cellules

réticulaires apparaissaient peu de temps avant que des anticorps puissent être détectés dans le sérum. Ces cellules se différenciaient en " plasmocytes immatures " au moment de l'élévation la plus rapide du taux des anticorps sériques. Puis survenait une augmentation progressive du nombre des plasmocytes matures.
- Après injection de bacilles typhiques à des lapins, le même auteur (38), après splénectomie, sépara, autant qu'il était possible, des fragments de pulpe rouge (où les plasmocytes sont relativement plus nombreux) et de pulpe blanche (riche en lymphocytes, et qui contient les follicules lymphoïdes). Il cultiva ces fragments. Seule la pulpe rouge produisit des anticorps, cette synthèse étant attribuée à la présence de " cellules de transition " et de " plasmocytes immatures " dans la pulpe rouge.

FAGRAEUS conclut, de ces expériences que la formation des anticorps se produit pendant la maturation des cellules réticulaires en plasmocytes.
- COONS (25,83,24), chez des animaux qui avaient reçu deux ou plusieurs injections d'antigène , découvrit des groupes de cellules fixant les anticorps fluorescents dans la pulpe rouge de la rate (après injection intraveineuse de l'antigène) ou dans les cordons médullaires des ganglions lymphatiques (après injection de l'antigène dans le territoire correspondant). Ces groupes de cellules furent identifiées comme des plasmocytes. Mais des traces de fluorescence beaucoup moins intenses furent occasionnellement observées dans des cellules des follicules lymphoïdes. COONS conclut de ses expériences que les plasmocytes étaient la source des anticorps trouvés dans ces préparations, mais qu'une participation mineure des lymphocytes à la synthèse des anticorps ne pouvait être exclue.

Au terme de sa revue des travaux expérimentaux,

HARRIS écrivait qu'il était impossible, dans l'état des connaissances (en 1956) de trancher ce problème.

Quelles étaient donc les raisons de cette impossibilité de conclure ?

- d'une part, le désaccord qui existe parmi les histologistes dans la détermination des types de cellules et de leurs relations réciproques: RICH appelle " lymphoblaste " ce que FAGRAEUS nomme " cellule de transition" et KOLOUCH " plasmocyte immature ". De plus les relations entre les lignées plasmocytaire et lymphocytaire ne sont pas éclaircies:une même cellule-souche peut être à l'origine des deux lignées, ou le plasmocyte immature dériver du lymphocyte immature.

- d'autre part, il persiste des incertitudes quant à la manière dont les conditions expérimentales affectent la réponse cellulaire, ou même l'origine cellulaire de l'anticorps:

- injection unique ou multiple d'antigènes,
- degré d'intensité du stimulus antigénique,
- forme du matériel antigénique (cellulaire ou soluble),
- lieu des injections et relation de celui-ci avec le tissu étudié, etc.....

c) Les travaux expérimentaux récents -

Ils se sont faits dans deux directions:

- Beaucoup ont utilisé les mêmes méthodes que précédemment et, une fois encore, aucune conclusion ferme n'a pu en être tirée: WHITE et coll., ASKONAS et coll., ORTEGA et MELLORS (116) mettaient en cause les plasmocytes, tandis que WARD et coll., ou JERNE défendaient le rôle des lymphocytes (cités par 68).

- GOOD et son école ont étudié l'anatomie

pathologique des malades agammaglobulinémiques et ont pu en tirer des arguments solides pour la synthèse des anticorps par la lignée plasmocytaire. Ces faits ont convaincu beaucoup d'auteurs et l'accord est pratiquement établi sur ce point à l'heure actuelle. C'est en étudiant l'anatomie pathologique et la physio-pathologie des agammaglobulinémies que nous exposerons ces données.

-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre IV

METHODES DE MESURE DES GAMMA-GLOBULINES PLASMATIQUES ET VARIATIONS NORMALES DE LEUR TAUX

A- METHODES DE MESURE -

Aucune méthode ne permet à l'heure actuelle une mesure réellement précise des gamma-globulines dans les liquides biologiques. Cependant, plusieurs procédés peuvent être utilisés pour obtenir une estimation valable, à condition que les erreurs possibles de chaque technique soient appréciées.

a) L'électrophorèse -

C'est la méthode la plus employée. Elle permet d'évaluer les proportions relatives des différentes fractions albuminique et globuliniques des protéines plasmatiques. Connaissant le taux global de ces dernières, on peut en déduire le poids de chaque fraction rapporté à I litre ou à I00 ml de plasma.

Dans l'électrophorèse en veine libre de TISELIUS, un faisceau lumineux traverse une des branches de l'appareil. Dans cette branche, passeront successivement les différentes

fractions séparées par l'électrophorèse. Le faisceau lumineux traverse la solution-tampon sans être dévié, tandis que la traversée d'un milieu riche en protéines le dévie d'un certain angle. Cet angle est d'autant plus important que l'indice de réfraction du milieu est plus élevé, la variation de l'indice de réfraction étant elle-même fonction du taux des protéines. Les déplacements du faisceau lumineux sont enregistrés tout au long de l'épreuve sur une plaque photographique animée d'une vitesse constante. On obtient ainsi une courbe présentant plusieurs pics successifs, en rapport chacun avec le passage d'une nouvelle catégorie de protéines.

Cette courbe permet de déterminer, par planimétrie des surfaces, les pourcentages respectifs des constituants du mélange étudié, ou de mesurer la mobilité électrophorétique de chacun d'entre eux.

Mais l'appareillage de l'électrophorèse en veine libre est onéreux; l'examen est long (plusieurs heures); il nécessite une grande quantité de sérum.

Aussi l'électrophorèse sur papier (qui est l'électrophorèse de zone la plus employée pour la mesure des gamma-globulines) l'a-t-elle supplantée grâce à sa simplicité, sa rapidité, le peu de sérum (10 à 40 mm^3) qu'elle nécessite et la possibilité qu'elle offre d'examiner simultanément plusieurs échantillons.

Schématiquement, l'appareillage comporte deux bacs emplis de solution-tampon, dans lesquels plongent deux électrodes. Une bande de papier-filtre, imprégnée de la même solution-tampon passe en pont d'un bac à l'autre, ses deux extrémités tombant librement dans les bacs. Une gouttelette de sérum est déposée au milieu de la bande de papier. Lorsqu'on fait passer le courant, les protéines commencent leur migration vers l'anode , chacune à une vitesse déterminée. Cette vitesse de migration est la résultante de plusieurs

forces :

- courant électrophorétique,
- courant d'électroendosmose,
- courant d'évaporation.

L'examen est interrompu lorsque les diverses protéines ont parcouru un trajet suffisant pour s'être séparées les unes des autres. La bande de papier-filtre est alors séchée, puis soumise à l'action d'un colorant se fixant électivement sur les protéines (amidoschwartz IO B, azo-carmin B, bleu de bromo-phénol, vert Lumière, etc..). Un dispositif photométrique donne une évaluation quantitative des résultats et fournit une courbe. Comme dans la méthode de TISELIUS, le calcul des surfaces donne le pourcentage des différentes fractions. La comparaison avec une courbe-témoin obtenue dans les mêmes conditions expérimentales est nécessaire.

L'électrophorèse, particulièrement dans sa technique sur papier, constitue un excellent examen d'orientation pour apprécier le taux des gamma-globulines. Mais l'électrophorèse libre ne peut déceler un constituant n'atteignant pas 3 % des protéines totales de l'échantillon étudié. Il en résulte que des gamma-globulines réduites à moins du cinquième de leur quantité habituelle ne seront pas décelables par cette méthode. L'électrophorèse sur papier est un peu plus sensible, d'autant qu'on peut augmenter, dans une certaine mesure, la quantité de sérum à examiner par rapport à la normale. Mais sa sensibilité est insuffisante pour mesurer les taux très bas de gamma-globulines rencontrés dans l'agammaglobulinémie. De plus, certaines protéines immuno-chimiquement semblables aux gamma-globulines peuvent être perdues dans les fractions alpha et bêta.

b) Les méthodes immuno-chimiques -

sont beaucoup plus sensibles. Elles ont été mises au point pour apprécier les taux extrêmement bas de gamma-globulines que l'on rencontre dans l'agammaglobulinémie. C'est l'étude de cette maladie qui a suscité leur développement. Elles utilisent des anti-sérums de Lapin, ou d'autres animaux préparés par injection de solutions purifiées de gamma-globulines. Les écueils que rencontrent ces méthodes sont la difficulté d'obtenir des anti-sérums parfaitement purifiés, et l'hétérogénéité immuno-chimique des gamma-globulines, qui fait que les différentes gamma-globulines ne réagissent pas quantitativement de la même façon avec un anti-sérum donné.

Les méthodes directes mesurent la quantité de précipité qu'un anti-sérum spécifique engendre par contact avec un volume mesuré de la solution antigénique, selon des principes définis par HEIDELBERGER et KENDALL.

Ce test a été utilisé par GITLIN (233). On dilue d'abord un sérum contenant des gamma-globulines à des taux allant de 0,05 à 0,5 mg par ml, et on fait agir sur ces dilutions un sérum de Lapin anti-gamma-globulines. Un précipité se forme, qui est dissous dans l'acide acétique et on étalonne la concentration des globulines par des méthodes spectro-photométriques. On pourra ainsi mesurer, par comparaison, les concentrations de gamma-globulines dans un sérum inconnu.

La réaction de précipitation interfaciale (épreuve du disque ou ring-test) consiste à faire réagir par précipitation interfaciale un immun-sérum de Lapin anti-bêta 2-macro-globuline et des dilutions successives des sérums pathologiques, en comparaison avec le sérum normal. Dans des tubes capillaires, on superpose l'anti-sérum et les

dilutions du sérum à étudier. Un disque de précipitation se forme à l'interface des deux liquides, lorsque dans les dilutions du sérum étudié il y a encore suffisamment de bêta 2 M-globuline pour réagir avec l'anti-sérum. Après dix à vingt minutes, on note la dilution limite donnant une réaction positive, en comparant avec le sérum humain normal dans les mêmes conditions. GRABAR, BURTIN et SELIGMANN (250) ont étudié ainsi le taux de la bêta 2 M-globuline chez neuf malades agammaglobulinémiques. C'est par cette technique que le Dr BURTIN a dosé la bêta 2 M-globuline dans le sérum de la malade dont l'observation est rapportée ici.

La diffusion simple en tubes d'Oudin consiste à couler, dans des tubes capillaires, un mélange d'immun-sérum et de gélose qu'on recouvre de la solution de gamma-globulines à tester, mélangée ou non à de la gélose. Les gamma-globulines diffusent dans la couche inférieure de gélose. Lorsque les proportions de gamma-globulines et d'anti-sérum sont convenables, un précipité se forme sous l'aspect d'une fine ligne blanche. En dehors de cette ligne, le complexe gamma-globulines-immun-sérum est soluble, en raison de l'excès de l'un ou de l'autre des réactifs. La distance comprise entre la limite de séparation du sérum et de la gélose d'une part, et la ligne du précipité d'autre part, est proportionnelle à la concentration des gamma-globulines. On peut ainsi étalonner ces distances avec des sérums de concentration connue.

Cette technique a été très employée par HEREMANS. Elle permet de mesurer des taux de gamma-globulines allant jusqu'à 300 mg/litre.

La "réaction d'inhibition de l'anti-globuline humaine" est basée sur le fait que le pouvoir agglutinant du sérum anti-globulines humaines d'une réaction de COOMBS diminue

ou disparaît totalement après contact de ce sérum avec une solution de globulines humaines. Cette réaction d'inhibition a été proposée par WIENER et coll., en I949, pour détecter de faibles quantités de globulines (I54), puis appliquée par le même auteur (I53) au diagnostic des agammaglobulinémies. GRUBB a apporté certaines précisions sur la spécificité de la réaction (64). Ce test permet de doser des traces de gamma-globulines correspondant à I % du taux normal (soit des chiffres de l'ordre de I00 mg/ litre).

Dans ce test, on neutralise une quantité connue d'immun-sérum anti-globulinique par des dilutions croissantes du sérum à étudier. Après contact avec ce sérum, on fait agir l'immun-sérum sur des globules rouges portant à leur surface des anticorps anti-Rh incomplets. Si l'immun-sérum a été complètement neutralisé, aucune agglutination des hématies ne se produit. Pour une dilution suffisante du sérum étudié, l'agglutination se produira, car l'anti-sérum n'aura pas été neutralisé par les gamma-globulines. On conçoit que la comparaison, dans les mêmes conditions expérimentales, des taux de dilution d'un sérum de teneur en gamma-globulines connue et d'un sérum inconnu permette d'apprécier le taux des gamma-globulines de ce dernier.

AUDRAN, MOULLEC, FINE et MATTE ont appliqué cette méthode à l'étude du taux des gamma-globulines chez des malades atteints de myélome multiple ou d'agammaglobulinémie (II). Ce sont ces mêmes auteurs qui ont dosé ainsi les gamma-globulines dans le sérum de notre malade.

B- TAUX NORMAL DES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA CHEZ L'ADULTE -

De nombreuses statistiques, établies au moyen de méthodes tant immuno-chimiques, qu'électrophorétiques, ont montré que le taux des gamma-globulines, dans la race blanche, se situe entre I0 et I5 g/litre, c'est-à-dire à une moyenne de I8 % du total des protéines du plasma.

L'étude des taux normaux des bêta 2 M- et bêta 2 A-globulines a donné lieu à beaucoup moins de travaux. FRANKLIN et KUNKEL ont utilisé l'ultra-centrifugation et l'immuno-chimie pour établir que le taux de la macro-globuline bêta 2 M se situe, chez l'adulte normal de race blanche, entre 0,35 et I,00 mg mar ml, soit environ dix fois moins que le taux de la gamma-globuline.Il n'existe guère de données chiffrées en ce qui concerne la bêta 2 A-globuline.

HEREMANS (I), après étude d'une vingtaine d'adultes normaux, âgés de 25 à 45 ans, propose le tableau reproduit ici sous le N° V.

Ces dosages ont été effectués en tubes d'Oudin après étalonnage en utilisant des solutions pures de bêta 2 M- et bêta 2 A-globulines. Chacune de ces globulines représente donc, chez le sujet normal, un peu moins du dixième de la valeur moyenne normale de la gamma-globuline. Ensemble, elles en représentent environ un septième à un huitième.

C- VARIATIONS DE CES TAUX SELON L'AGE -

Elles sont très importantes à considérer.

Le nouveau-né normal ne synthétise que très peu de gamma-globulines jusqu'à un âge compris entre 3 et I2 semaines (II5). Mais il possède, à un taux sensiblement normal, des gamma-globulines transmises par sa mère. Ces gamma-globulines sont normalement catabolisées chez le nouveau-né; leur taux plasmatique décroit exponentiellement jusqu'à un âge compris entre la quatrième et la douzième semaine de la vie. A ce moment, débute la synthèse des gamma-globulines par l'enfant lui-même.

La concentration plasmatique atteint un taux voisin de celui de l'adulte entre 6 mois et 3 ans pour OBERMAN et coll. (II2); mais PAYNE et coll. (cités par

TABLEAU V

VALEURS NORMALES DU TAUX SERIQUE

DES GLOBULINES BETA 2 M ET BETA 2 A

	BETA 2 M-GLOBULINE	BETA 2 A-GLOBULINE
Moyenne	0,750 mg/ml	I,I2 mg/ml
Extrêmes	0,39 - I,I7 mg/ml	0,56 - I,95 mg/ml
Coefficient de variation	27 %	37 %
Nombre de dosages	22	25

Extrait de : HEREMANS J. (I)

PEARLMAN - I2I) pensent que les chiffres de l'adulte ne sont pas atteints avant 6 à I0 ans.

Apparemment la bêta 2 M-globuline ne passe pas à travers le placenta, si ce n'est à l'état de traces. FRANKLIN et KUNKEL en ont situé le taux, chez le nouveau-né, entre 0,02 et 0,05 mg par ml. Sur le diagramme immuno-électrophorétique du nouveau-né, sa ligne de précipitation est absente.

Pour la bêta 2 A-globuline, on sait, depuis une étude immuno-électrophorétique de MARTIN et coll., que la ligne de précipitation de cette globuline manque chez le nouveau-né. Il s'agit là, en réalité, d'une réduction considérable, du même ordre de grandeur que celle s'appliquant à la bêta 2 M-globuline, plutôt que d'une absence totale, comme des études ultérieures l'ont montré.

HEREMANS estime que le taux normal de ces deux globulines dans le sang du cordon représente environ I/25 du taux de l'adulte normal, d'après ses essais d'épuisement de différents immun-sérums.

L'absence relative de passage de la bêta 2 A-globuline à travers le placenta est inexpliquée à l'heure actuelle. On ne peut invoquer, à l'égard de cette protéine, l'argument de la taille moléculaire, qui justifiait l'absence de passage de la macro-globuline bêta 2 M. La molécule de bêta 2 A-globuline ne doit guère être beaucoup plus grande que celle de la gamma-globuline. Et quand bien même une légère différence de taille ou de forme moléculaire défavoriserait la bêta 2 A-globuline, son passage n'en devrait pas moins être considérablement plus facile que celui de la macro-globuline bêta 2 M beaucoup plus volumineuse et guère moins abondante dans le plasma.

MARTIN du PAN, SCHEIDEGGER et ROULET (II9), puis FOUCAUT et GOUDEMAND (45) ont montré que le sérum du

prématuré est très proche de celui du nouveau-né à terme. Comme celui-ci, il est dépourvu de bêta 2 A- et de bêta 2 M-globulines.

D- REPARTITION DANS L'ORGANISME ET METABOLISME DES GAMMA-GLOBULINES-

a) Répartition -

Après leur sortie des cellules formatrices, les gamma-globulines sont réparties dans les liquides extra-cellulaires. Elles entrent probablement dans le système vasculaire par les lymphatiques. Des capillaires, elles passent dans les liquides interstitiels et, de là, de nouveau dans la circulation par les lymphatiques (55). La moitié environ des gamma-globulines contenues dans les vaisseaux, passent dans les liquides interstitiels chaque jour.

55 % environ des gamma-globulines totales du corps se trouvent dans les liquides interstitiels (56). Leur concentration dans ces liquides varie depuis un taux relativement bas dans le liquide céphalo-rachidien jusqu'à un taux relativement élevé dans la lymphe hépatique, mais la concentration moyenne est d'environ I/4 à I/3 de celle du plasma.

Quoique des gamma-globulines soient décelables dans certaines cellules, cette quantité ne représente qu'une très petite fraction des gamma-globulines totales de l'organisme (57).

b) Métabolisme -

Comme toutes les autres protéines du plasma, les molécules de gamma-globulines sont dans un perpétuel état de renouvellement. L'activité de ce catabolisme a été évaluée par différents procédés:

- biologiques, utilisant des anticorps de spécificité précise,
- physiques, employant une protéine marquée par un

isotope radio-actif (N^{15}, S^{35} ou I^{131}),
- chimiques, basés sur le relargage,
- immuno-chimiques, enfin.

Les résultats de ces différentes méthodes se recoupent assez bien. La demi-vie des gamma-globulines, c'est-à-dire le temps au bout duquel 50 % d'un nombre donné de molécules marquées ont été catabolisés, varie beaucoup selon l'âge et l'espèce. Chez l'Homme, elle paraît être de 20 jours en moyenne. En admettant que les gamma-globulines propres du sujet se comportent comme les gamma-globulines marquées injectées, 3,5 % environ du total des gamma-globulines de l'organisme sont renouvelés chaque jour. Ainsi pour un sujet normal ayant une concentration de gamma-globulines de 9 g/litre de plasma, celui-ci contiendra 450 mg/kg de poids de gamma-globulines, tandis que les liquides interstitiels en contiendront 550 mg/kg de poids. Soit un total de I g de gamma-globulines par kg de poids. 3,5 % de ce total, soit 35 mg/kg sont renouvelés chaque jour, ce qui représente 2,5 g de gamma-globulines synthétisées et catabolisées chaque jour, pour un sujet de 70 kg.

Cependant il est douteux que les processus de synthèse et de catabolisme restent exactement égaux à chaque instant. Le " pool " relativement important de l'organisme peut être considéré comme un régulateur des concentrations du plasma et des liquides interstitiels en gamma-globulines.

Une baisse de la synthèse des gamma-globulines peut être obtenue par l'A.C.T.H., la cortisone, ou l'hydrocortisone, quand ces hormones sont données à de très grosses doses, avant et après l'administration de l'antigène, chez certains animaux de laboratoire. Le catabolisme des gamma-globulines n'est pas affecté par ces substances. Cependant les effets de celles-ci varient d'une espèce à l'autre et la démonstration de leur capacité à diminuer la formation des anticorps chez l'homme n'est pas convaincante (2).

Les rayons X et les moutardes à l'azote inhibent

aussi la synthèse des anticorps, comme le fait la carence en pyridoxine chez certains animaux de laboratoire, à condition que les animaux soient traités avant l'injection de l'antigène. La caractéristique commune à tous ces processus paraît être une involution des tissus lymphoïdes.

Le catabolisme des gamma-globulines est beaucoup moins aisément influencé que leur synthèse. La réalité de l'existence d'une dégradation accrue de celles-ci a été discutée dans deux circonstances pathologiques:

- l'hypoprotéinémie idiopathique,
- le syndrome néphrotique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DEUXIEME PARTIE

L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE:

HISTORIQUE ; NOSOLOGIE ; PHYSIO-PATHOLOGIE

Cette deuxième partie comportera trois chapitres:

I- Historique.

II- Nosologie.

III- Physio-pathologie de l'agammaglobulinémie idiopathique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre I

HISTORIQUE

A- L'OBSERVATION PRINCEPS DE BRUTON -

Elle fut publiée en Juin I952 (I83). Elle concernait un enfant de 8 ans, du sexe mâle. Cet enfant souffrait d'infections bactériennes à répétition. La première atteinte infectieuse était survenue à l'âge de 4 ans et demi. Il s'agissait d'une ostéomyélite du genou gauche qui réagit favorablement à la thérapeutique. Puis d'autres infections bactériennes se succédèrent à de brefs intervalles, puisqu'en quatre ans l'enfant eut:

- I9 infections à pneumocoques, dont dix furent septicémiques (entrainant une hémoculture positive). Huit types différents de pneumocoques étaient responsables de ces infections;
- 5 otites moyennes;
- 2 épisodes infectieux pulmonaires aigus.

Toutes ces infections furent jugulées par les antibiotiques.

Quelques mois avant le début de cette succession d'infections bactériennes, l'enfant avait contracté une varicelle, dont l'évolution avait été tout à fait normale; puis, deux mois plus tard, une rubéole, qui, elle, s'était compliquée d'une atteinte pulmonaire. Pendant les quatre

années d'observation, ce malade eut encore un zona, et trois parotidites, qui furent considérées comme étant d'étiologie ourlienne.

Aucun foyer infectieux chronique ne fut découvert, qui pût expliquer ces accidents septicémiques à répétition.

Après avoir tenté d'enrayer les infections par la sulfadiazine administrée en permanence à dose faible, BRUTON essaya de vacciner cet enfant contre les pneumococcies en préparant des vaccins à partir des souches isolées chez lui.

C'est ainsi qu'il s'aperçut que son malade ne fabriquait aucun anticorps anti-pneumococcique. Cette incapacité à produire des anticorps fut confirmée après stimulation antigénique par les vaccins anti-diphtérique (la Réaction de SHICK restant toujours positive) et anti-typhique.

Cette "paralysie immunologique" fut rattachée par BRUTON à l'extrême hypogammaglobulinémie que présentait son malade: l'électrophorèse ne mettait en évidence aucune fraction gamma-globulinique, alors que les autres fractions étaient sensiblement normales et que le chiffre des protides totaux du sang était normal.

Un traitement substitutif par les gamma-globulines fut institué et régulièrement poursuivi. Il eut un excellent résultat quant à la prévention des infections.

Ainsi, d'emblée, BRUTON avait reconnu les éléments de base de la maladie. Il rapporta cette observation sous le nom d' "agammaglobulinémie".

Dans une publication récente (184), BRUTON a rendu compte de l'évolution ultérieure de ce premier cas, qu'il a pu continuer à surveiller et à traiter. Au prix d'un

traitement substitutif par les gamma-globulines poursuivi pendant près de douze ans, l'enfant a connu une vie et une croissance normales. Les infections à répétition ne sont pas réapparues. Mais le déficit en gamma-globulines est resté pratiquement le même et l'absence de réponse à une stimulation antigénique a persisté sans changement. Aucune autre manifestation pathologique n'est apparue, en particulier aucune arthrite.

Ainsi, par ce recul exceptionnellement long,est bien souligné le caractère définitif du déficit en gamma-globulines. Mais cette observation a été particulièrement favorable quant à l'action bénéfique et persistante du traitement gamma-globulinique et quant à l'absence de retentissement général ou local de la maladie.

B- LES TRAVAUX ULTERIEURS -

Pendant l'année I952, BRUTON, en collaboration avec GITLIN et JANEWAY (I85) rapportait 2 cas d'agammaglobulinémie survenus chez des garçons. Puis, en I953, JANEWAY et GITLIN (26I) en publièrent 9 cas, s'étant tous produits chez des garçons. Ces auteurs montrèrent là que l'agammaglobulinémie idiopathique était un trouble partiel du métabolisme des protéines où l'absence de gamma-globulines était la seule anomalie décelable.

En I954, SANFORD et coll. (32I) rapportèrent le premier cas d'agammaglobulinémie idiopathique constatée chez l'adulte et dans le sexe féminin.

Dès lors, les publications se multiplièrent, décrivant de nouveaux cas, tant chez l'enfant que chez l'adulte et approfondissant la connaissance de la maladie. De nombreux auteurs participèrent à cette description, mais il faut citer particulièrement:

- R.A. GOOD et son école, à Minneapolis,
- Ch.A. JANEWAY, D. GITLIN et leurs collaborateurs à Boston,

- S. BARANDUN et son école, en Suisse.

Quant aux modifications globuliniques et aux moyens de les mettre en évidence, ils furent précisés par deux articles fort important. Ce sont ceux de:

- GITLIN, HITZIG et JANEWAY en I956 (235),
- GRABAR, BURTIN et SELIGMANN en I958 (250).

Ces travaux aboutirent à:

- séparer les agammaglobulinémies secondaires et les agammaglobulinémies idiopathiques;
- préciser les caractères fondamentaux de la maladie;
- distinguer parmi les agammaglobulinémies idiopathiques:
  - les formes congénitales, chez l'enfant,
  - les formes " acquises ", chez l'adulte;
- constater qu'il ne s'agit pas d'agammaglobulinémies au sens strict du mot, mais de grandes hypo-gammaglobulinémies. D'où l'emploi des termes d' " agammaglobulinémie " et d' " hypo-gammaglobulinémie ", indifféremment, pour désigner la maladie;
- décrire le déficit associé des bêta 2 A- et bêta 2 M-globulines, donc l'existence d'un déficit des trois globulines du système Gamma;
- introduire la notion de " Syndrome de carence en anticorps " (BARANDUN), qui ne se superpose pas toujours à celle de grande hypo-gammaglobulinémie;
- préciser la physio-pathologie de la maladie et, ainsi, le rôle des gamma-globulines dans l'immunité et les mécanismes de celle-ci.
- Enfin, furent décrits des cas qui ne correspondaient pas exactement au schéma classique de la maladie. C'est une observation de ce genre que nous rapportons dans ce travail.

C- FREQUENCE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE -

Si la maladie n'est connue que depuis peu, c'est que:

- seule la généralisation de l'électrophorèse a permis de la découvrir aisément;
- d'autre part, ces malades incapables de se défendre efficacement contre une infection, mouraient sans doute très vite à l'époque où l'on ne disposait pas des antibiotiques. Une famille d'agammaglobulinémiques étudiée par PORTER (308), où l'on voit 8 enfants du sexe masculin morts en bas âge, le montre éloquemment. Ainsi la répétition des infections n'apparaissait pas et l'attention n'était pas attirée par ces malades.

L'agammaglobulinémie idiopathique parut d'abord être une entité fort rare. Mais, à mesure que la maladie fut mieux connue, le nombre des cas rapportés se multiplia:

- en Juillet I956, quatre ans après la description de la maladie, GOOD (I58) relevait 56 cas d'hypogammaglobulinémie dans la littérature;
- en Juin I957, BARRETT et VOLWILER, récapitulant 5 années d'étude (I73), y découvraient 7I cas:
  - 39 agammaglobulinémies congénitales,
  - 25 agammaglobulinémies acquises,
  - 7 agammaglobulinémies secondaires;
- en I959, BARANDUN, dans sa monographie (I70), colligeait 263 cas de syndrome de carence en anticorps (dont 3I personnels);
- la même année, GITLIN, GROSS et JANEWAY (234), bien que leurs critères de diagnostic fussent fort précis et sévères, faisaient état de:

- 2I cas personnels d'agammaglobulinémie congénitale,
- 25 cas d'agammaglobulinémie acquise (forme idiopathique et formes secondaires).

BRUTON a récemment commenté (I84) la première décade de la connaissance de la maladie. Il pense que cette affection n'est probablement pas rare: I9 cas en ont été vus en 3 ans dans un seul centre hospitalier, par exemple. Mais il insiste sur la nécessité d'exiger des critères précis de diagnostic (taux maximal des gamma-globulines plasmatiques) et pense qu'un certain nombre des cas publiés ne peuvent être retenus. Il s'appuie, en cela, sur les résultats de l'enquête clinique et thérapeutique que mène, en Grande-Bretagne, le Medical Research Council, depuis la fin de l'année I955. Cette enquête ne porte que sur les agamma-globulinémies idiopathiques et n'inclue que des malades dont le taux de gamma-globulines ne dépasse pas 2 g/litre:

- en I959, quatre ans après son début, cette enquête concernait 6I malades (335).
- En Septembre I96I, leur nombre était de 82 (336).
- 20 cas avaient été rapportés pendant les six premiers mois de l'enquête (dont la plupart avaient été reconnus avant I956).
- Ensuite, I2 malades environ avaient été découverts chaque année.

Ces chiffres conduisent à évaluer la fréquence à un peu plus d'un cas pour un million d'habitants.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre II

N O S O L O G I E

A- LES CARACTERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES FONDAMENTAUX DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE -

Dès le travail de BRUTON, les quatre caractères fondamentaux de la maladie, dans sa forme idiopathique, étaient précisés:

- sensibilité exagérée aux infections bactériennes,
- absence quasi-complète de gamma-globulines dans le sérum,
- absence d'anticorps dans le sang et les tissus,
- absence de production d'anticorps en réponse à une stimulation antigénique.

B- LA CLASSIFICATION DES DIFFERENTS ASPECTS DES HYPO-GAMMA-GLOBULINEMIES -

Cette classification est basée, non sur le mode d'expression du trouble biologique, qui est stéréotypé, mais sur ses circonstances d'apparition.

D'emblée, s'opposent:

- les formes primitives,
- les formes secondaires de l'agammaglobulinémie.

L'agammaglobulinémie primitive revêt deux aspects cliniques qui se différencient par leur âge de début et certaines données cliniques:

- la forme congénitale, de l'enfant,
- la forme idiopathique acquise.

Les hypo-gammaglobulinémies secondaires peuvent être liées à:

- une hémopathie chronique,
- une amylose,
- un syndrome de déficience protéique (hypo-protéinémie).

Deux aspects sont particuliers:

- l'hypo-gammaglobulinémie transitoire du nourrisson,
- la lymphocytophtisie essentielle.

a) <u>L'agammaglobulinémie congénitale de l'enfant</u> -

Les caractères admis par la plupart des auteurs sont les suivants:

- survenue dans le jeune âge: la date de début des manifestations cliniques diffère cependant selon les observateurs:
  - entre 9 mois et 2 ans, parfois dans la troisième année de la vie, pour GITLIN (234),
  - jusqu'à IO ans, pour BARANDUN;
- l'examen clinique montre l'absence d'adénomégalies et de splénomégalie, l'aplasie générale des tissus lymphoïdes (NEUHAUSER (cité par GOOD) a souligné l'absence de végétations adénoïdes chez ces enfants);
- le sexe:
  - masculin dans la presque totalité des cas.

La survenue de la maladie chez des enfants mâles, l'existence de plusieurs cas chez des garçons de la même fratrie (I58,236,I), ou chez des oncles, des cousins (308) ou des neveux (236) du côté maternel, conduisirent JANEWAY et GITLIN (26I) à admettre l'hypothèse d'une transmission

héréditaire récessive liée au sexe.

Cette hypothèse est admise par tous les auteurs, mais elle n'a pourtant pas encore reçu la confirmation décisive que donnerait l'étude de la descendance de ces malades. Ceux-ci, en effet, devraient n'avoir que des fils normaux, mais toutes leurs filles devraient être conductrices. Mais la maladie est de connaissance récente et les malades observés sont encore trop jeunes.

b) L'agammaglobulinémie idiopathique acquise, de l'enfant âgé et de l'adulte -

Elle survient en principe après l'âge de IO ans (BARANDUN). GITLIN (234) rapporte que la date de début des manifestations cliniques s'est placée, chez ses malades, entre I7 et 54 ans.

Une splénomégalie y est fréquemment rencontrée (dans plus de 50 % des cas pour GROSS (252). Une hépatomégalie et des adénomégalies accompagnent la splénomégalie dans la moitié des cas.

La maladie se voit indifféremment dans les sexes masculin ou féminin.

Comme il est extrêmement probable que l'installation de l'état de grande hypo-gammaglobulinémie n'est pas très antérieure au début des infections récurrentes, cette forme a été considérée comme acquise.

c) Les formes secondaires -

Ces aspects secondaires sont très différents des agammaglobulinémies idiopathiques. Dans celles-ci, existe un déficit pratiquement total et entièrement isolé des gamma-globulines, déficit qui explique à lui seul tous les signes de la maladie. Dans les formes secondaires, au contraire, la carence en gamma-globulines n'est qu'une des conséquences d'un trouble primitif, qui retentira, soit seulement sur les gamma-globulines, soit sur toutes les

fractions protéiques. Les troubles qu'entraine le déficit gamma-globulinique ne sont qu'un des éléments du tableau clinique.

I) Formes secondaires à une hémopathie chronique -

Elles se voient dans:

- les leucémies chroniques (265),
- la maladie de HODGKIN (166),
- les lymphomes malins (166).

Ces formes s'expliquent par l'envahissement étendu des tissus lymphoïdes qui existe dans ces maladies, envahissement qui perturbe la fonction des cellules productrices de gamma-globulines.

Il existe aussi des hypo-gammaglobulinémies secondaires à des paraprotéinémies:

- myélome multiple,
- macroglobulinémie de WALDENSTROM.

Ici, la production exagérée d'une paraprotéine anormale s'associe à un défaut de synthèse de gamma-globulines normales, ce qui entraine un syndrome de carence en anticorps.

2) Formes secondaires à une amylose -

Une hypo-gammaglobulinémie a été signalée dans quelques cas d'amylose.

3) Formes secondaires à un syndrome de déficience protéique-

Ici, existe une hypo-protéinémie, qui prédomine sur la fraction albumine et porte aussi, à un degré variable, sur les gamma-globulines (223). Un syndrome de carence en anticorps, avec susceptibilité marquée aux infections n'accompagne pas forcément cette hypo-gamma-globulinémie.

L'hypo-protidémie peut être liée à:

I- Une perte de protéines plasmatiques:

- protéinurie des syndromes néphrotiques, au premier plan,

mais aussi perte de protéines dans:

- les hémorragies,
- les lésions cutanées exsudatives: brûlures, eczéma, pemphigus;

2- Une malnutrition profonde:

- kwashiorkor;

3- Un trouble de l'absorption intestinale:

- dans les diarrhées chroniques;

4- Un hyper-catabolisme protéique:

- hyper-catabolisme des syndromes néphrotiques, associant ses effets à ceux de la protéinurie (GITLIN - 56).

5- Il existe des hypo-protéinémies idiopathiques, dont l'étiologie n'est pas entièrement élucidée. Elles frappent surtout le nourrisson et l'enfant, plus rarement l'adulte jeune, et s'associent à un syndrome oedémateux chronique. Des cas familiaux en ont été décrits (HOMBURGER et PETERMAN). Mc QUARRIE avait attribué ce syndrome à un défaut de synthèse protéique par lésion hépatique. Mais ces faits n'ont pas été confirmés. On pense plutôt (GITLIN et coll.-234) qu'il existe un passage anormal de protéines dans la lumière intestinale, d'où une élimination exagérée de protides par l'intestin. Ce passage anormal serait dû à des lésions de la muqueuse intestinale objectivées par les clichés radiologiques.

d) L'hypo-gammaglobulinémie transitoire du nourrisson -

Nous avons vu que le nouveau-né normal est incapable d'effectuer la synthèse des gamma-globulines et des anticorps jusqu'à un âge compris entre 3 et I2 semaines. Les gamma-globulines, qui ont traversé le placenta pendant les derniers mois de la grossesse, étant normalement catabolisées chez lui, leur taux plasmatique va décroître jusqu'à une date comprise entre la quatrième et la douzième semaine de la vie.

Il existe, dans certains cas, un retard de l'apparition de la synthèse des gamma-globulines et des anticorps (I58,243). Le taux des gamma-globulines peut ainsi continuer à baisser jusqu'à I,50 g/litre, ou même moins.

Ce retard de maturation physiologique touche les deux sexes et expose à des infections sévères et récidivantes. Il peut se prolonger pendant plusieurs mois.

Puis le taux des gamma-globulines plasmatiques remonte quand l'enfant commence à en synthétiser des quantités suffisantes.

L'existence de ces formes fait qu'il est difficile d'affirmer le diagnostic d'agammaglobulinémie congénitale avant l'âge de 6 mois.

SPAIN et coll. (333) pensent que les morts subites du nourrisson, dont la plupart surviennent entre 2 et 6 mois, peuvent être attribuées à une infection foudroyante. Celle-ci pourrait avoir un développement anormalement rapide chez un enfant hypo-gammaglobulinémique.

e) La lymphocytophtisie essentielle -

Elle est aussi nommée: aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypo-gammaglobulinémie.

Décrite en I950 par GIANZMANN et RINIKER (239), c'est une affection des premiers mois de la vie, atteignant les deux sexes, et probablement familiale. Elle se traduit par un syndrome infectieux sévère où l'on note des

localisations dans la sphère bucco-pharyngée, volontiers ulcéro-nécrotiques et relevant souvent d'une candidose. Les troubles dyspeptiques et la diarrhée y sont fréquents, ainsi que les infections cutanées et pulmonaires.

Les examens biologiques révèlent une lymphocytopénie pratiquement constante et très importante et une hypogammaglobulinémie majeure avec absence complète des globulines bêta 2 A et bêta 2 M. Au point de vue histologique on note une disparition complète des cellules lymphoïdes des ganglions, de la rate, de l'intestin, du thymus et des amygdales, ainsi qu'une absence de plasmocytes.

L'évolution est fatale entre le deuxième et le troisième trimestre de la vie, malgré l'administration de gamma-globulines.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre III

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE

A- ANATOMO-PATHOLOGIE DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE IDIOPATHIQUE -

Sa connaissance est indispensable pour comprendre la physio-pathologie de la maladie.

Les anomalies histologiques majeures portent sur les organes lymphoïdes et sont caractérisées par une hypoplasie généralisée des éléments lymphoplamocytaires.

Les ganglions sont petits, avec:

- une corticale mince,
- des lymphocytes en plus petit nombre que normalement,
- des follicules primaires mal délimités,
- surtout, une absence de plasmocytes et de cellules de la lignée plasmocytaire.
- Par contre une prolifération plus ou moins importante des cellules réticulaires peut être observée.

Au niveau de la rate:

- les plasmocytes sont très rares ou absents, de même que les éléments de leur lignée;

- mais il existe parfois une prolifération réticulaire marquée,avec même dans quelques cas, des granulomes inflammatoires.

Un défaut d'éléments lymphoïdes et surtout une absence générale de plasmocytes sont notés dans tous les tissus où ces cellules sont normalement présentes:

- moelle osseuse,
- thymus,
- tube digestif.

B- PHYSIO-PATHOLOGIE -

Elle a été élucidée par plusieurs séries d'expériences. On a d'abord démontré que le déficit en gamma-globulines n'est pas lié à leur destruction excessive, mais à un défaut de leur synthèse. Puis on a rattaché ce défaut de synthèse à une anomalie cellulaire.

a) Le défaut de synthèse des gamma-globulines -

Dans un premier temps,les auteurs se sont efforcés de déterminer par divers procédés la demi-vie des gamma-globulines injectées chez ces enfants.

LANG (277), en injectant des gamma-globulines marquées par l'iode radio-actif, trouve une demi-vie de quinze à vingt jours, identique à celle trouvée par lui chez les sujets normaux. Ce sont là des chiffres un peu faibles par rapport à ceux des autres auteurs; peut-être le marquage par l'iode radio-actif en est-il responsable, car on a eu la preuve que, dans certains cas, il modifiait le métabolisme de la protéine ainsi traitée (ARMSTRONG (9)).

GITLIN (233), par une méthode immuno-chimique, a obtenu une période de vingt-cinq à trente jours chez le jeune enfant.

C'est à un résultat voisin: trente jours, qu'est arrivé GOOD (158) en utilisant simultanément l'électrophorèse

et l'immuno-chimie.

Il résulte de ces expériences que la demi-vie des gamma-globulines injectées est peut-être un peu plus longue chez les enfants agammaglobulinémiques que chez les enfants normaux. Elle ne lui est en tout cas pas inférieure. C'est-à-dire que la grande diminution des gamma-globulines sériques n'est pas due à un catabolisme excessif.

Pour éliminer l'éventualité d'un facteur sérique inhibant la synthèse des gamma-globulines, GOOD a injecté du plasma d'un jeune agammaglobulinémique à un enfant hydrocéphale: celui-ci reçut, immédiatement après, une injection de vaccin T.A.B. et une autre de vaccin D.C.T. (diphtérie, coqueluche, tétanos). Son taux de gamma-globulines resta élevé. Son test de Schick se négativa. Des agglutinines anti-diphtériques et anti-paratyphiques apparurent et s'élevèrent à un taux satisfaisant. C'est dire que le plasma de ce sujet agammaglobulinémique ne contenait aucun principe inhibiteur de la formation d'anticorps. Une expérience identique, mais où l'injection de plasma était remplacée par un transfert de leucocytes, eut le même résultat.

On peut donc affirmer que le déficit en gamma-globulines n'est pas dû à leur destruction excessive et, par voie de conséquence, on doit l'attribuer à un trouble de la synthèse de ces protéines. Ce trouble de la synthèse devait faire chercher une anomalie cellulaire.

b) Les anomalies cellulaires -

Elles ont tranché le problème de la synthèse des gamma-globulines par les lymphocytes ou les plasmocytes. Ce sont les plasmocytes et les cellules de la lignée plasmocytaire qui manquent chez les agammaglobulinémiques.

C'est ce qu'ont montré:

I) Leur numération dans la moelle -

Elle est difficile, car le pourcentage normal en est faible. Ces numérations doivent être faites sur un grand nombre de cellules; (JANEWAY et GITLIN les comptent par rapport à 5.000 cellules). Dans la plupart des cas, les plasmocytes ont été trouvés diminués en nombre;

2) La cytologie des ganglions lymphatiques et de la rate;

3) D'autres constatations anatomiques faites par GOOD (I58):

cet auteur a pu étudier un lobe pulmonaire enlevé chez un enfant agammaglobulinémique, en raison d'une bronchectasie. Dans l'exsudat inflammatoire bronchique, il n'y avait pas du tout de plasmocytes, alors qu'on en trouvait beaucoup dans une pièce comparable, prélevée pour la même raison chez un enfant immunologiquement normal.

Le même auteur put examiner l'appendice d'une femme agammaglobulinémique morte d'hépatite; là non plus, il n'y avait aucun plasmocyte, à la différence des appendices de sujets ayant des gamma-globulines normales.

COLLINS et DUDLEY (20I) ne purent trouver ni des plasmocytes mûrs, ni leurs précurseurs dans les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse de deux adultes agammaglobulinémiques porteurs de bronchectasies.

4) Les expériences de stimulation antigénique de GOOD:

Normalement, la stimulation antigénique entraine des modifications du tissu lympho-réticulaire, qui se produisent au niveau de la rate en cas d'injection intraveineuse, et du ganglion efférent en cas d'injection cutanée de l'antigène. Elles consistent en quatre types de réactions cellulaires:

- exsudation inflammatoire modérée de polynucléaires;
- modifications morphologiques des cellules réticulo-endothéliales bordant les sinus spléniques ou

ganglionnaires, cellules qui tendent à devenir plus actives;

- formation de centres clairs, dits germinatifs, avec images de mitoses, et présence de larges cellules basophiles, ceci surtout dans les corpuscules de MALPIGHI de la rate (pulpe blanche) ou dans le cortex ganglionnaire;
- production d'un grand nombre de plasmocytes et de leurs précurseurs au niveau des cordons médullaires des ganglions et de la pulpe rouge de la rate.

Les deux premières réactions se produisent chez les agammaglobulinémiques, mais les deux dernières manquent.

De même, chez ces enfants, les frottis de moelle osseuse après injection intraveineuse de T.A.B. ne montrèrent pas de modifications quantitatives des plasmocytes;

5) L'étude, par GOOD et BRIDGES, d'un nourrisson né d'une mère agammaglobulinémique (I6). Ces auteurs étudièrent, chez cet enfant qui, à la naissance, était sérologiquement un agammaglobulinémique, les corrélations entre l'apparition des plasmocytes dans ses tissus et celle des anticorps (après une injection de vaccin T.A.B. au deuxième jour de la vie). Il n'y avait pas de plasmocytes dans la moelle ni dans un ganglion lymphatique, au deuxième jour de la vie. Au troisième mois, lorsque l'enfant commençait à produire des anticorps, une nouvelle biopsie ganglionnaire montrait de nombreux plasmocytes sur les coupes;

6) L'examen histologique de la moelle, des appendices et des lamina propria d'une quinzaine de nouveaux-nés normaux (I6), qui ne découvrit aucun plasmocyte avant l'âge de I mois, alors qu'on les retrouve toujours à 6 mois, lorsque la synthèse des gamma-globulines a

commencé.

Si la déficience de la lignée plasmocytaire explique le déficit en gamma-globulines, la cause de l'absence de maturation de cette lignée reste inconnue. Les formes à début précoce, dans les premiers mois ou les premières années de la vie, sont assez aisément rattachées à une perturbation génétique et considérées comme congénitales. En ce qui concerne les formes acquises, BREM et MORTON (I80) soulignent qu'il est difficile d'admettre qu'un agent nocif puisse toucher électivement une fonction spécifique et la détruire entièrement sans atteindre des fonctions voisines. La disparition d'une seule fraction protéique est beaucoup plus caractéristique d'un processus héréditaire dans lequel manquerait le gène de cette fonction particulière. L'apparition tardive du défaut de synthèse ne serait pas en contradiction avec sa détermination génétique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

TROISIEME PARTIE

N O T R E O B S E R V A T I O N

Nous la rapporterons en adoptant le plan suivant:

- Dans un premier chapitre, nous exposerons les données cliniques, (au sens large du terme).

- Dans un deuxième chapitre, nous rendrons compte de l'ensemble des investigations biologiques très diverses qu'a nécessité l'étude, aussi complète que possible, de cette enfant et de sa famille, essentiellement au triple point de vue des anomalies globuliniques, de la carence en anticorps et des groupes érythrocytaires et sériques.

- Dans un troisième chapitre, nous retracerons l'évolution de la maladie depuis sa découverte en Mai I960.

- Un résumé de l'observation terminera cette troisième Partie.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre I

LES DONNEES CLINIQUES

Le 25 Mai 1960, une fillette de 12 ans, Annie G. entre dans le service de notre Maître, le Professeur LAPLANE, pour un épisode pulmonaire aigu.

La température est à 38,4°. L'enfant pâle, fatiguée, présente une toux importante. A l'examen de l'appareil pulmonaire on peut noter d'emblée des signes nets de la base droite:

- submatité,
- vibrations vocales exagérées,
- et surtout gros râles bulleux remontant très haut jusque dans l'aisselle droite.

On apprend qu'en fait cet épisode a évolué en deux temps:

Dans un premier temps, le 15 Mai, ascension thermique brutale à 40° avec:

- point de côté droit,
- dyspnée,
- toux,
- expectoration assez abondante,
- et des signes en foyer à la base droite.

Le médecin a prescrit de la pénicilline pendant trois jours et tout est rentré dans l'ordre jusqu'au 22 Mai, date à laquelle survenait une rechute hautement fébrile à

39,5°, qui devait motiver l'hospitalisation le 25 Mai.

Dans le service pendant qu'un traitement par les antibiotiques, I g de Tétracycline par jour, fait rapidement rétrocéder les signes généraux, (la température revenant à la normale dès le 26) l'observation se complète:

On note l'altération de l'état général de cette enfant, son amaigrissement: 3I,500 kg pour une taille de I,4I m; un mois auparavant elle pesait 34 kg (poids et taille normaux pour cet âge: 38 kg et I,49 m).

Outre les signes pulmonaires, le reste de l'examen somatique montre une gorge normale,de petits ganglions jugulo-carotidiens bilatéraux.

On découvre une splénomégalie importante: la rate déborde le gril costal de 4 travers de doigt. Sa consistance est ferme. Cette rate reste mobile; sa palpation n'est pas douloureuse.

Le foie est de volume normal. La palpation abdominale ne montre aucune autre anomalie.

L'examen du système nerveux et du coeur se révèle normal; la T.A. est à I2/8.

Par contre existe une hypo-accousie marquée.

La numération globulaire, du 27 Mai, 48 heures après l'admission, donne les chiffres suivants:

Globules rouges	:	4.560.000 /mm^3
Hémoglobine	:	80 %
Globules blancs	:	6.800 /mm^3
Polynucléaires N	:	64 %
Polynucléaires E	:	3 %
Grands lymphocytes	:	28 %
Petits lymphocytes	:	I %
Monocytes	:	4 %

La vitesse de sédimentation, le même jour, est à:

9 mm à la première heure

25 mm à la deuxième heure

85 mm à la vingt-quatrième heure, presque normale.

La cuti-réaction tuberculinique, à l'entrée, est négative.

Plusieurs examens complémentaires

visent alors à préciser:

- d'une part le type de la broncho-pneumopathie en cause,
- et d'autres part l'état des voies aériennes supérieures.

I) L'appareil pulmonaire -

L'expectoration contient:

- des polynucléaires altérés,
- des cocci Gram positif, en diplocoques,
- quelques colonies de pneumocoques à la culture,
- la recherche de Bacille de Koch est négative après homogénisation.

Un test à la sueur est normal.

Les radiographies du 27 Mai I960

objectivent une opacité para-hilaire droite, ayant l'aspect d'une condensation rétractile et que les clichés de profil montrent être une atélectasie du lobe moyen.

La bronchoscopie

pratiquée le 8 Juin I960 (Dr MULER) constate que: "l'orifice de la lobaire moyenne est oedémateux et donne issue à du pus franc. Après aspiration, on constate que la lumière est rétrécie par un oedème rouge, irrégulier. Le reste de l'arbre bronchique est absolument normal".

Une bronchographie lipiodolée

est faite le II Juin et affirme l'existence d'une

dilatation des bronches du lobe moyen droit; le reste de l'arbre bronchique droit apparait normal.

2) Le bilan O.R.L.

met en évidence les lésions importantes:

- destruction pratiquement totale des 2 tympans, mais sans otorrhée,
- absence de signes cliniques de sinusité,
- à la radio, le sinus maxillaire gauche est un peu moins clair;
- un audiogramme pratiqué le I^{er} Juin confirme l'existence d'une surdité mixte bilatérale. La perte est en moyenne de 30 décibels pour les fréquences élevées (2048 et plus) et atteint 50 à 60 décibels pour les fréquences basses (I024 et au-dessous).

En conclusion

A l'occasion d'un épisode broncho-pulmonaire aigu, on fait la preuve, chez une fillette de I2 ans, de l'existence d'une dilatation des bronches et de grosses lésions destructives de l'oreille moyenne.

C'est alors que l'histoire des antécédents de cette malade devait révéler un lourd passé pathologique dont la bronchectasie et la surdité étaient les séquelles. L'étude des dossiers des hospitalisations antérieures et l'interrogatoire devaient permettre de reconstituer l'histoire de cette petite malade de la façon suivante:

a) Dans une première période qui va de sa naissance (7 Juillet I948) à l'hiver I952-I953

c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 4 ans, on ne retrouve qu'un épisode pulmonaire aigu étiqueté " point de

congestion ", à 2 ans, et quelques rhino-pharyngites dont ni la fréquence, ni la gravité n'attirent l'attention. Cependant on conseille, dans un dispensaire, une amygdalectomie avec adénoïdectomie qui est pratiquée à l'âge de 4 ans.

b) Pendant une deuxième période qui va de l'âge de 4 ans à celui de 5 ans et demi

et qui s'étale sur les hivers I952-53 et I953-54, sont survenus, avec une fréquence particulière, des otites aiguës, des épisodes bronchiques fébriles (3 ou 4 par hiver), dont l'importance réelle pourra être évaluée au cours de sa première hospitalisation dans le service (le 23 Avril I954), à l'âge de 5 ans et demi.

Hospitalisation du 23 Avril au 7 Juin I954 -

L'enfant est admise à Trousseau avec le diagnostic de primo-infection tuberculeuse; diagnostic basé sur la constatation radiologique d'un gros hile droit et l'existence d'une cuti-réaction positive, cuti-réaction pratiquée dans un service d'hygiène sociale.

En fait, les examens effectués dans le service devaient rapidement réfuter ce diagnostic, la cuti-réaction, l'intra-dermo réaction à 50 unités, et plusieurs tubages gastriques étant négatifs.

Mais dès cette date, on est frappé par l'importance de l'atteinte de l'appareil pulmonaire et de l'oreille moyenne:

I) L'appareil pulmonaire -

Les radiographies

démontrent dès cette époque l'existence d'une atélectasie du lobe moyen, que viennent confirmer les coupes tomographiques.

La bronchoscopie

(Dr MULER) le 5 Mai I954, est très gênée par " des sécrétions extrêmement abondantes de l'arbre bronchique droit, au point d'obstruer le tube bronchoscopique et de s'évacuer par son orifice distal. Les sécrétions se reforment presqu'aussitôt après l'aspiration. Il est impossible d'examiner en détail la muqueuse bronchique qui paraît simplement anormalement congestive ".

2) Le bilan O.R.L. -

(23 Avril I954) retrouve déjà une otite chronique bilatérale avec destruction très importante des tympans. Le fond de la caisse apparaît rouge, granuleux, surtout à gauche.

On découvre dans l'examen cyto-bactériologique de l'écoulement otitique, aussi bien à gauche qu'à droite, du staphylocoque. La recherche de Bacille de Koch y est négative.

Un élément important est aussi noté au cours de cette hospitalisation: l'existence d'une splénomégalie palpable.

Alors qu'à son admission cette malade était apyrétique, au cours de l'hospitalisation, elle fit à deux reprises un épisode fébrile:

- Le 7 Mai survenait une élévation thermique à 40° avec polypnée, toux et râles de bronchite aux deux bases, qui devait être très courte. Cette poussée fébrile fit instituer un traitement par la pénicilline du 7 au I3 Mai, à la dose de I.000.000 d'unités par jour.
- Puis lui succéda un nouvel épisode fébrile de quelques jours, à partir du I5 Mai, sans traduction clinique. Une hémoculture est alors négative. Une broncho-aspiration échoue en raison de l'oedème sous-glottique.

Conclusion -

Dès cette époque, il existait une atélectasie du lobe moyen et de grosses lésions suppuratives de l'oreille moyenne. La constatation de ces lésions importantes, d'étiologie non tuberculeuse, donne toute la mesure de la gravité des épisodes infectieux de l'année précédente.

c) Troisième période:

De l'âge de 5 ans et demi à celui de I2 ans, l'histoire est émaillée d'épisodes rhino-pharyngés , de sinusites, d'otites, de bronchites fébriles dont la dernière en date devait l'amener dans le service le 25 Mai I960.

Au cours de cette période de sept ans, la vie scolaire de l'enfant est entravée par des hospitalisations successives:

- séjour au préventorium de Valloires, du 9 Juin I954 au I3 Avril I955, où les examens radiologiques, bronchoscopiques et O.R.L. aboutissent aux mêmes constatations;
- Cure à Cauterets en I956;
- Hospitalisation à Trousseau du I3 Mars au 23 Mars I957 pour un lipiodol bronchique.

On est frappé par la constance de l'image de condensation rétractile sur les radiographies de cette époque, mais le lipiodol, de technique incertaine, ne permet pas de mettre en évidence la dilatation des bronches.

- Nouvelle hospitalisation en O.R.L. du 4 au I5 Mai I957, à l'âge de 8 ans et demi, pour un réchauffement de son otite chronique. Au cours de cette hospitalisation, l'observation signale l'existence d'une grosse rate.
- L'enfant est revue en Avril I958 à 9 ans et demi, et on decouvre alors une sinusite maxillaire droite.

La persistance de l'image radiologique pulmonaire fait redemander le 24 Mai I958 un lipiodol bronchique. On ne trouve pas de dilatation des bronches à cette époque et on porte le diagnostic de bronchite descendante à rechutes.

- Lors d'une nouvelle hospitalisation, du 24 Septembre au 8 Octobre 1958 à l'âge de 10 ans, on retrouve une sinusite maxillaire gauche en évolution et on conclut qu'il s'agit avant tout d'un problème d'O.R.L.

Signalons que le spécialiste note alors l'existence de végétations adénoïdes. Une cure à Saint-Honoré est conseillée, mais n'est pas faite.

Cette longue histoire d'infections bactériennes dont le début se place dans le jeune âge, les séquelles bronchiques et otitiques constatées firent penser à l'existence possible d'une agammaglobulinémie. La constatation biologique indubitable de celle-ci, comme nous le verrons, fit rechercher avec un soin particulier:

- Le comportement de l'enfant vis-à-vis des affections virales et des vaccinations;
- La notion d'une susceptibilité aux infections bactériennes des autres membres de la famille.

I) Notre malade a eu la rougeole à 5 ans, sans complication particulière, la rubéole vers l'âge de 6 ans. Mais elle n'a jamais fait les oreillons malgré un contage probable, ni la varicelle.

Quant aux vaccinations:

- L'enfant fut vaccinée contre la variole avec succès, à l'âge de 2 ans et demi; la vaccine eut une évolution normale et on en voit encore la cicatrice.
- A 3 ans, elle fut vaccinée contre la diphtérie et le tétanos sans incident.
- Aucune autre vaccination ne fut pratiquée, ni contre la poliomyélite, ni par le B.C.G.

On voit que, compte tenu de la fréquence possible des contages en raison de ses séjours hospitaliers successifs, cette malade ne semble pas présenter de sensibilité

particulière aux infections à virus, contraste saisissant avec sa sensibilité aux infections bactériennes.

2) Les antécédents pathologiques de la famille -

La proche famille de notre malade se compose:

- du père, Roger, né en I929, donc âgé de 3I ans lors du début de notre enquête,
- de la mère, Ginette, née en I930, âgée de 30 ans,
- de deux frères:
  - Robert, né en I947, âgé de I3 ans,
  - Bernard, né en I957, âgé de 3 ans.

Une soeur, Christine, naîtra un an plus tard, en I96I.

L'arbre généalogique (fig. I) précise les liens de parenté des collatéraux plus éloignés.

Dans cette famille, notre enquête fournit les données suivantes:

- chez la mère de notre malade, survenue d'infections rhino-pharyngées assez fréquentes avant l'âge de 6 ans;
- chez le frère de la malade, Robert, âgé de I3 ans, on découvre une sinusite chronique évoluant depuis Janvier I960. L'examen O.R.L. (Dr PAQUELIN) montre aussi une masse d'aspect polypoïde dans le cavum; l'examen histologique y révèle de volumineuses formations lymphoïdes. Ces formations sont le siège d'une infiltration inflammatoire occupant tous les plans, plus dense en surface sous la muqueuse. Cette infiltration est faite en majorité de plasmocytes avec des polynucléaires. On conclut qu'il s'agit d'une inflammation subaiguë du tissu adénoïde.

D'autre part on ne découvre chez ce frère de notre malade aucun autre antécédent infectieux, en dehors d'une rougeole, d'une coqueluche et d'oreillons, ayant tous évolué normalement.

- chez l'autre frère, Bernard, âgé de 3 ans, on retrouve des bronchites et des rhino-pharyngites depuis son plus

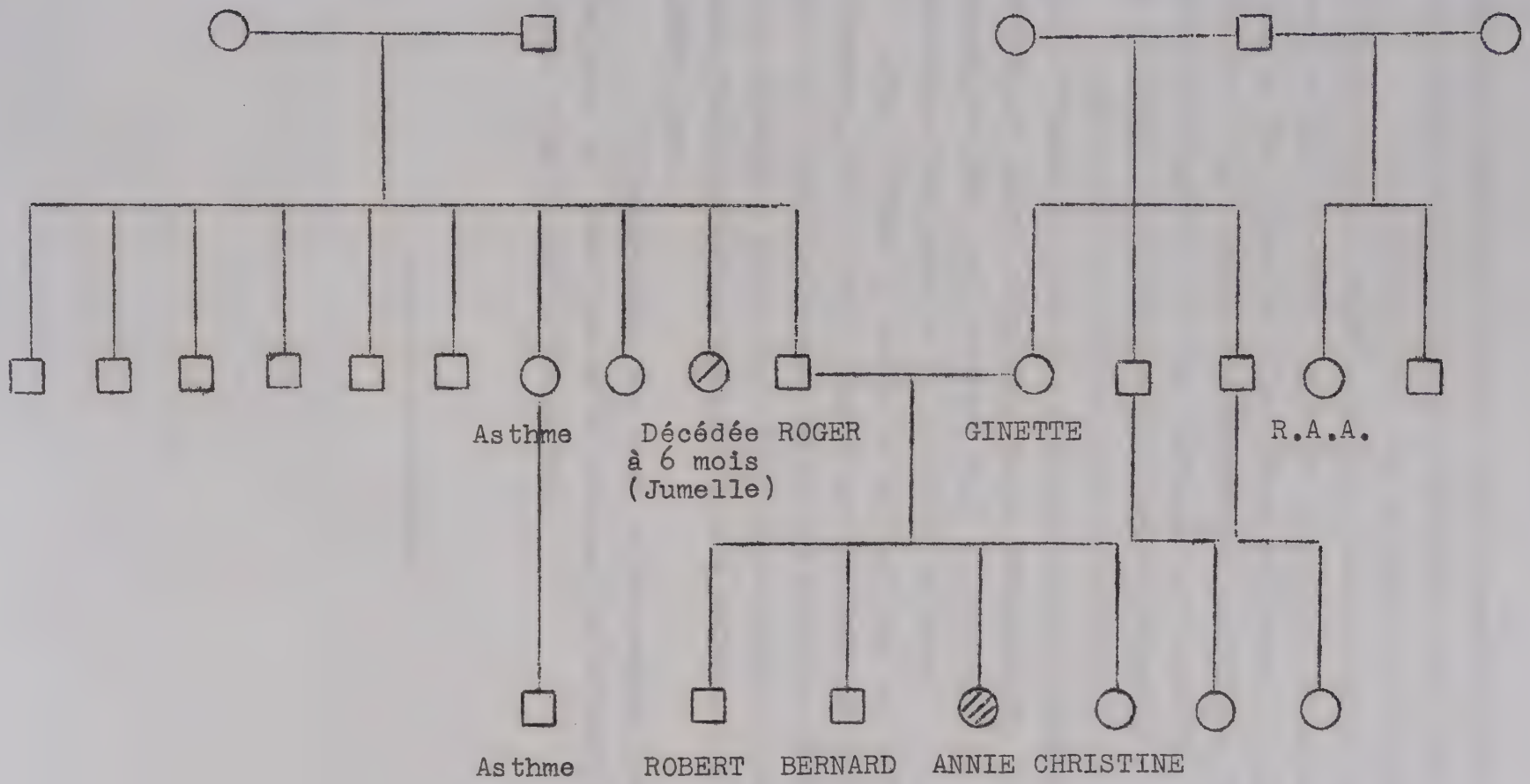
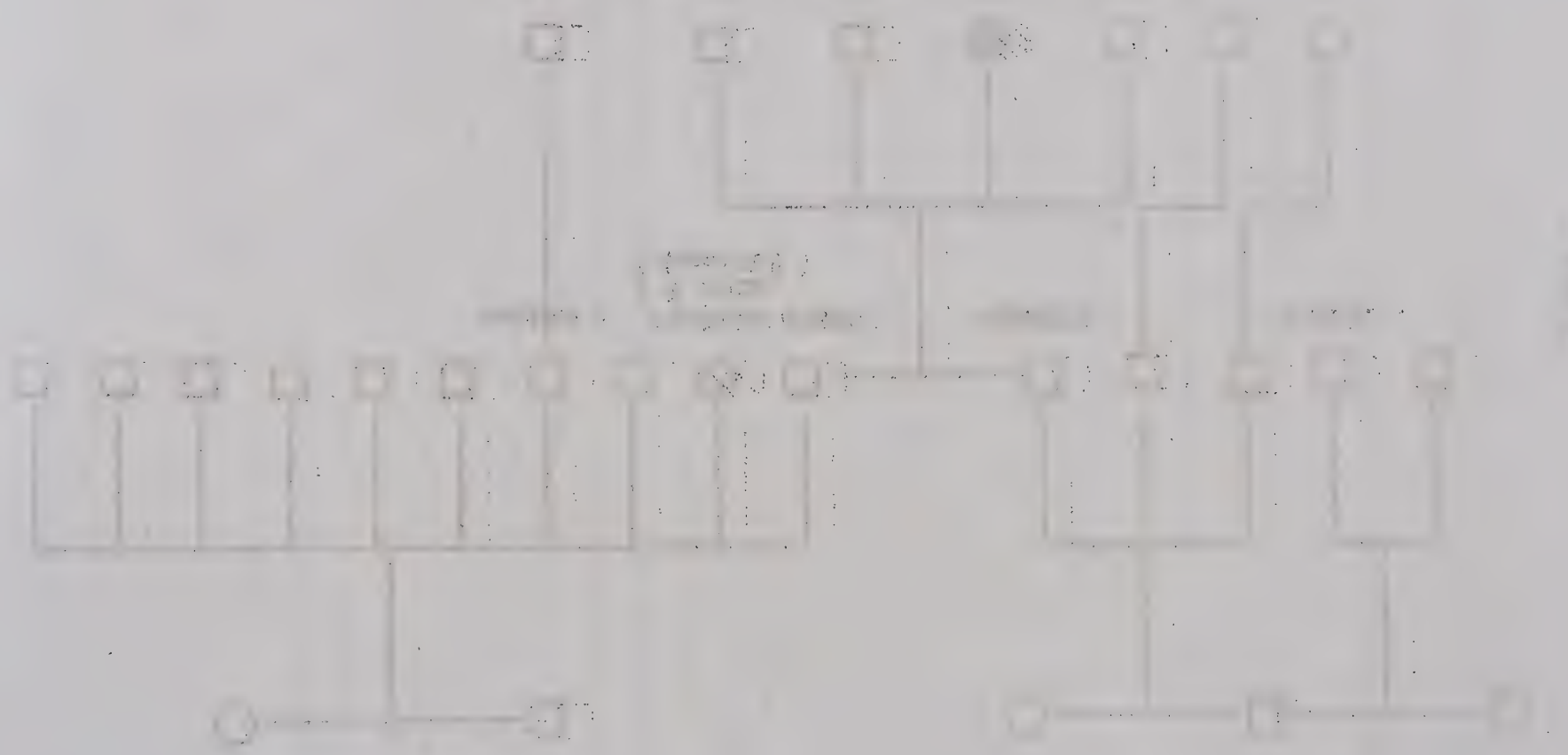


Fig. I - ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE G...



jeune âge (deuxième semestre de la première année). Mais leur fréquence ne peut être considérée comme très anormale.

Cet enfant a fait la varicelle et la rougeole sans incident. Mais il aurait eu deux fois les oreillons; la première fois en même temps que son frère et d'une façon discrète (la forme du frère étant évidente), la deuxième fois avec tuméfaction importante des parotides. Mais aucun examen biologique n'a été pratiqué, et peut-être s'est-il agi de deux parotidites d'étiologie différente.

- La soeur, Christine, sera hospitalisée en Octobre I96I à Trousseau pour une rhino-pharyngite bénigne. Elle présentera encore plusieurs rhino-pharyngites, dont certaines trainantes.Mais ceci restera tout à fait dans le domaine des infections bénignes de la première enfance.

- De l'étude du reste de la famille, qui est assez nombreuse, on ne peut retenir que le fait suivant: une fille qui était la soeur jumelle du père est morte à 6 mois d'une méningite purulente. Mais il ne semble y avoir, dans cette famille, aucune susceptibilité notable aux infections bactériennes.

A noter chez une tante et un cousin germain, de l'asthme, et, chez une autre cousine, un rhumatisme articulaire aigu traité à Trousseau.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre II

LES DONNEES BIOLOGIQUES

Nous exposerons successivement :

- le plan de notre étude biologique et les techniques utilisées :
  - chez notre malade, d'une part,
  - dans sa famille, d'autre part;
- les résultats obtenus.

- PLAN DE L'ETUDE BIOLOGIQUE ET TECHNIQUES -

Nos investigations avaient pour but d'étudier biologiquement chacun des éléments fondamentaux de la maladie. Elles se groupent aisément sous plusieurs rubriques.

A- CHEZ L'ENFANT ANNIE G. -

a) Mise en évidence du déficit globulinique et évaluation du taux des protides sanguins -

Il a été pratiqué:

- un dosage des protides sanguins totaux

par une méthode cinétique basée sur la variation de densité d'une solution de protéines en fonction de la concentration de celles-ci. Cette technique consiste à

mesurer le temps de chute d'une goutte calibrée de la solution à étudier dans un milieu xylène-tétra-chlorure de carbone et à comparer ce temps à celui mis par une goutte d'une solution de concentration protéique connue.

- des électrophorèses sur papier

dont le principe et la réalisation sont résumés dans la première partie de ce travail (chapitres I et IV).

- des immuno-électrophorèses

Nous en avons rappelé le principe dans la première partie (chapitre I).

Plusieurs techniques ont été utilisées:

- soit la technique originale décrite par GRABAR avec WILLIAMS (6I) (plaques de I3 x I8 cm, électrophorèse durant quatre heures),
- soit la micro-méthode de SCHEIDEGGER (I32) (lames d'hématologie, électrophorèse durant trois quarts d'heure),
- soit enfin une des variantes intermédiaires utilisant des plaques de I0 à I2 cm de longueur (250), l'électrophorèse durant alors une heure et demie. L'avantage sur la micro-méthode est de permettre l'emploi d'une quantité précise de sérum.

Dans tous ces cas, le sérum à étudier a été employé soit à la même quantité que le sérum normal (20 µl dans la technique originale, 5 à I0 µl dans la variante intermédiaire), soit à des quantités doubles.

- des estimations de l'hypo-gammaglobulinémie par la réaction d'inhibition de l'anti-globuline humaine

selon la technique décrite dans la première partie (chapitre IV).

- des dosages immuno-chimiques de la bêta 2 M-globuline

par la méthode du " ring-test ", exposée dans la même partie de notre travail.

b) Etude de la carence en anticorps -

Elle a comporté différents éléments:

I) Etude de la réponse immunologique à des antigènes bactériens -

Certains des anticorps recherchés correspondaient à des germes qui avaient été certainement la cause de plusieurs infections chez notre malade. C'est ainsi qu'ont été pratiquées:

- Détermination du titre des anti-streptolysines O -

Elle consiste à comparer, par des dilutions successives, le sérum à tester et un sérum standard dans leur aptitude à neutraliser l'hémolyse d'une suspension de globules rouges de Lapin par une quantité standard de streptolysine O. Le résultat est exprimé en unités d'anti-streptolysine définies par rapport à un sérum-étalon standardisé.

- Recherche d'anticorps anti-pneumococciques -

La recherche d'anticorps agglutinants, spécifiques d'un type de pneumocoque, a été effectuée pour 5 types très courants de ce germe.

D'autres dosages d'anticorps ont été faits avant et après stimulation antigénique par vaccination:

- Dosage de l'antitoxine diphtérique -

Il a été réalisé, chez le cobaye, par la méthode de ROMER: neutralisation du pouvoir dermo-nécrotique de la toxine. Cette méthode consiste à injecter, dans la peau de l'animal, des mélanges de la dose-test intradermique de toxine et de dilutions variées d'un sérum-étalon ou du sérum à doser. Connaissant la dilution la plus grande du sérum qui neutralise encore la dose-test de toxine, on en déduit le titre de l'antitoxine dans le sérum étudié.

- Dosage de l'antitoxine tétanique -

Il a été réalisé, lui aussi, chez le Cobaye. On injecte à cet animal des mélanges d'une quantité connue de toxine et de dilutions croissantes du sérum à tester. Connaissant la dilution du sérum qui a entrainé une séroprotection de l'animal, on en déduit la quantité d'antitoxine qu'il contient.

- Dosage des agglutinines anti-typhiques et anti-paratyphiques -

Elles ont été recherchées par la technique classique du séro-diagnostic qualitatif de FELIX, pour le bacille d'EBERTH et les Salmonella Paratyphi A, B et C.

2) Etude de la réponse immunologique à des antigènes viraux-

Les anticorps neutralisants pour les trois types du virus poliomyélitique ont été recherchés par étude de l'inhibition de l'effet cyto-pathogène du virus sur des cultures de tissus.

Le dosage a été effectué avant toute vaccination. Mais l'enfant n'a pu être ultérieurement vaccinée.

3) Dosage des agglutinines naturelles -

- Iso-hémagglutinines -

Leur titrage a été effectué par la détermination du nombre maximal d'hématies agglutinables, à 4°C, par mm^3 (N_4), dans les conditions standard de la technique de R. WURMSER.

- Dosage des anticorps hétérophiles -

Les hémagglutinines naturelles anti-Cheval et anti-Lapin ont été dosées par étude de leur action sur les hématies correspondantes à des dilutions croissantes.

c) Etude des facteurs de défense non spécifiques -

- L'activité complémentaire globale du sérum -

Elle se mesure à l'aide d'un système hémolytique, comme nous le rappelons dans la première Partie (Chapitre II). Elle s'exprime en unités 50 %: on apprécie à l'électrophotomètre la quantité minimale de sérum nécessaire pour donner 50 % de l'hémolyse totale, dans des conditions précisément définies.

En raison des variations de l'activité du zymosan d'une préparation à l'autre, variations qui gênent la comparaison des résultats obtenus, nous avons préféré renoncer au dosage de la properdine.

d) Etude de la sensibilité cutanée de type immédiat -

Elle a été pratiquée par intra-dermo-réactions avec des préparations allergéniques de l'Institut Pasteur. Pour cette étude, on a choisi:

- l'extrait de Poussières au I/50.000,
- l'extrait de mélange de Plumes au I/50.000,
- l'extrait de squames de Cheval au I/I0.000.

Ce sont les allergènes qui donnent le plus fréquemment une réaction positive.

La lecture en a été faite au bout de 20 minutes.

e) Etude des réactions d'hypersensibilité retardée -

Elle a été faite par intra-dermo-réactions avec les préparations suivantes, de l'Institut Pasteur:

- Tuberculine purifiée I.P. 48 à 50 unités,
- Vaccin anti-pneumococcique dilué au I/I0,
- Vaccin anti-streptococcique dilué au I/I0,
- Suspension de streptocoques D, à 200 millions de germes par ml,
- Vaccin C.C.B. dilué au I/I0,
- Vaccin anti-staphylococcique dilué au I/I0,
- Anatoxine staphylococcique diluée au I/I0,

- Candidine au I/I0.000 (extrait de filtrat de culture de Candida albicans).

Les tests ont été lus au bout de 20 minutes, 8 h., 24 h., 48 h. et 72 heures.

f) Examens hématologiques -

Ils ont été les suivants:
- numérations globulaires, avec formules sanguines,
- mesures de la vitesse de sédimentation,
- myélogramme,
- étude de la crase sanguine.

g) Détermination des groupes érythrocytaires et sériques -

Cette détermination des groupes a été effectuée dans le but de rechercher une corrélation éventuelle entre les anomalies globuliniques et les différents groupes.

Pour les groupes érythrocytaires,

nous les avons déterminés, non seulement dans les systèmes ABO et Rhésus, mais aussi dans les systèmes MN, P, KELL et LEWIS.

Les groupes sériques (I02)

reflètent les différences existant d'un individu à l'autre au niveau de leurs protéines plasmatiques. Ces groupes intéressent trois fractions globuliniques: alpha 2-, bêta I- et gamma-globulines.

Les groupes d'haptoglobine (qui est une alpha 2-globuline) et de transferrine (qui est une bêta I-globuline)

se reconnaissent grâce à une électrophorèse:
- en gel d'amidon pour l'haptoglobine,
- bidimensionnelle pour la transferrine.

Dans les deux cas, ce sont les différentes situations possibles de ces protéines à la fin de la migration, qui déterminent le groupe sérique du sujet. Ces différences

de migration sont dues à des particularités de structure qui entrainent des différences de charges électriques, et peut-être aussi d'affinité, des molécules entre elles.

Les groupes du système Gm

se différencient selon que le sérum des sujets peut, ou non, inhiber la réaction de WAALER-ROSE donnée par les sérums de malades atteints de P.C.E. Lorsque le sérum d'un sujet contient un facteur inhibiteur de cette réaction, il est dit:"Gm (a+)"; s'il ne possède pas ce facteur inhibiteur, il est dit "Gm (a-)". Ainsi se définit le système de groupe Gm (a). Mais on a pu mettre en évidence des modalités d'inhibition suffisamment précises pour qu'elles apparaissent comme causées par des facteurs différents de Gm (a). On a ainsi découvert les facteurs Gm (x) et Gm (b). Tous ces facteurs Gm sont présents dans les gamma-globulines.

Le groupe de transferrine étant pratiquement le même chez tous les sujets de race blanche, nous n'avons étudié que les systèmes de l'haptoglobine et des différents facteurs Gm.

La détermination des groupes Gm ne se fait plus actuellement par étude de l'inhibition de la réaction de WAALER-ROSE,mais par celle de l'inhibition du pouvoir agglutinant de certains sérums humains pour des hématies revêtues d'un anticorps incomplet de spécificité Gm appropriée (IO).

h) Recherche du facteur rhumatoïde par:

- la réaction de WAALER-ROSE,
- le test au latex.

La réaction de WAALER-ROSE et le test au latex démontrent la présence, dans le sérum, du facteur rhumatoïde, par la mise en évidence des propriétés précipitantes de celui-ci. Le complexe précipitable, ou " réactant ", était constitué, dans la technique que nous avons utilisée (37), par des hématies humaines O Rh négatif et une agglutinine anti-globules rouges humains, de Lapin. Ceci pour la

réaction de WAALER-ROSE. Le test au latex emploie comme réactant des particules de polystyrène recouvertes de gamma-globulines (fraction II de COHN). Dans les deux cas, on étudie l'agglutination que provoquent des dilutions croissantes du sérum à étudier.

Enfin, si notre observation ne comporte pas d'examens histologiques, c'est que nous n'avons pu les pratiquer, du fait du grand nombre d'examens et de prélèvements que l'enfant avait déjà subis.

B- INVESTIGATIONS DANS LA FAMILLE DE NOTRE MALADE -

Elles ont été conduites chez:

- le père,
- la mère,
- les deux frères
- et, pour une part, chez la jeune soeur.

Les techniques employées ont été les mêmes que pour notre malade.

Ces investigations ont comporté:

a) La recherche d'un déficit éventuel en globulines par:

- électrophorèse sur papier,
- immuno-électrophorèses,
- estimation du taux des gamma-globulines par la réaction d'inhibition de l'anti-globuline humaine,
- dosage immuno-chimique de la bêta 2 M-globuline par la méthode du ring-test.

b) Etude de la carence éventuelle en anticorps -

- Détermination du titre des anti-streptolysines O;
- Dosage des anticorps anti-poliomyélitiques-

Ce dosage a été pratiqué chez le plus jeune des frères, avant toute vaccination. Mais cette vaccination n'a

pu être ultérieurement pratiquée.

- Dosage des agglutinines naturelles -

- Iso-hémagglutinines
- Anticorps hétérophiles.

c) Etude des facteurs de défense non spécifiques

par dosage de l'activité complémentaire globale du sérum.

d) Détermination des groupes érythrocytaires et sériques -

e) Recherche du facteur rhumatoïde par:

- la réaction de WAALER-ROSE,
- le test au latex.

LES RESULTATS DE L'ETUDE BIOLOGIQUE -

Nous en rendrons compte rapidement, en les présentant, autant qu'il est possible, sous forme de tableaux, plus aisés à lire. Tous ces résultats seront, en effet, analysés et commentés dans la quatrième Partie de ce travail.

A- CHEZ ANNIE G. -

a) Déficit globulinique et protides sanguins -

Comme le montre le Tableau VI, les protéines plasmatiques totales sont d'un taux sensiblement normal. Mais on constate une déficience majeure en gamma-globulines " immuno-chimiques " et en bêta 2 A-globuline, associée à un taux un peu variable, mais au moins normal, de bêta 2 M-globuline.

TABLEAU VI - PROTIDES SANGUINS ET DEFICIT GLOBULINIQUE CHEZ ANNIE G..

EXAMENS	I2-7-I960	24-2-I96I	23-II-I96I	I0-I0-I962
PROTIDES TOTAUX	6I g/l			
ELECTROPHORESE				
- Albumine	63,6 %			N
- Alpha I-globulines	7,I %			N
- Alpha 2-globulines	II,5 %			N
- Bêta-globulines	I3,5 %			Diminuées
- Gamma-globulines	4,3 %			0
IMMUNO-ELECTROPHORESE				
- Bêta 2 A-globuline	0	0	0	0
- Bêta 2 M-globuline	Augmentée	Nettement augmentée	Sub-normale	Légèrement diminuée
- Gamma-globulines	Très diminuées	Très diminuées	Très diminuées	0
MICRO-IMMUNO-ELECTROPHORESE				
- Bêta 2 A-globuline		0		
- Bêta 2 M-globuline		+		
- Gamma-globulines		0		
TAUX D'INHIBITION DE L'ANTI-GLOBULINE (N = I/640)		I/5		I/4
DOSAGE IMMUNO-CHIMIQUE DE LA BETA 2 M GLOBULINE	Augmentée	Nettement augmentée	Sub-normale	Légèrement diminuée

b) Carence en anticorps -

- Anti-streptolysines O -

23 Novembre I96I	O unité
7 Décembre I96I	O unité

- Anticorps anti-pneumococciques -

Pneumocoque		Recherche des anticorps le 23 Novembre I96I
du type	I	Négative
"	III	Négative
"	VI	Négative
"	XVIII	Négative
"	XIX	Négative

- Antitoxine diphtérique -

- 3 Mars I96I - (Dix ans après la primo-vaccination D.T., suivie d'une injection de rappel correcte):

  I/30 U.A.T. < Antitoxine < I/IO U.A.T.

- 25 Avril I96I - (Douze jours après un second rappel de vaccin D.T., injecté le I3 Avril):

  I/30 U.A.T. < Antitoxine < I/IO U.A.T.

- IO Octobre I962 - (Dix-huit mois après ce second rappel):

  I/30 U.A.T. < Antitoxine < I/IO U.A.T.

- Antitoxine tétanique -

(Primo-vaccination D.T. en I95I; premier rappel en I952; second rappel en I96I).

- IO Octobre I962 - (Dix-huit mois après le second rappel):

  Antitoxine < I/300 U.A.T.

- Agglutinines anti-typhiques et anti-paratyphiques -

La vaccination a été pratiquée avec du vaccin T.A.B. de l'Institut Pasteur selon le protocole suivant:

- Ière injection le 23 Novembre I96I : 0,25 ml
- 2e " le 30 Novembre I96I : 0,50 ml
- 3e " le 7 Décembre I96I : 0,75 ml
- 4e " le 2I Décembre I96I : I ml

Les taux d'agglutination ont été les suivants:

	23-II-6I	7-I2-6I	I0-I0-62
- S. Typhi (O)	Négatifs	Nég. au I/50	Négatifs
- S. Typhi (H)		I/I2.800 ±	
- S. Paratyphi A (O)		Nég. au I/50	
- S. Paratyphi A (H)		I/I2.800 ±	
- S. Paratyphi B (O)		Nég. au I/50	
- S. Paratyphi B (H)		I/I2.800 ±	
- S. Paratyphi C (O)		Négatif	
- S. Paratyphi C (H)		Négatif	

- Séro-neutralisation des virus poliomyélitiques -

Polio-virus	Le 23 Novembre I96I
du type I	Négative
" II	Négative
" III	Négative

- Dosage des agglutinines naturelles -

Les titres trouvés sont consignés dans le Tableau VII.

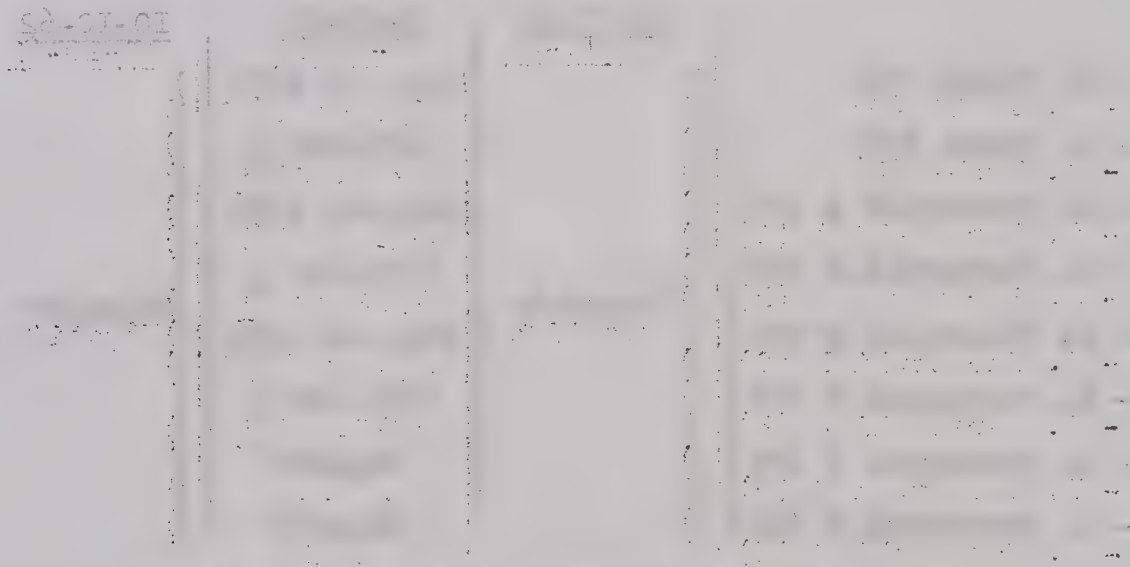


TABLEAU VII

DOSAGE DES AGGLUTININES NATURELLES

CHEZ ANNIE G..

EXAMENS	TAUX NORMAL	24-2-I96I	23-II-I96I
ISO-HEMAGGLUTININE ANTI - B (N_4)	$\geqslant$700.000	I.226.000	758.000
ANTICORPS HETEROPHILES :			
- Anti-Cheval	I/64	I/20	
- Anti-Lapin	I/I28	I/256	

- Au total

la paralysie immunologique de notre malade n'est pas absolument complète.

c) Activité complémentaire globale du sérum:

24 Février I96I : 25 un. 50 %
25 Avril I96I : 40 un. 50 %

d) Réactions d'hypersensibilité -

Les tests cutanés ont été exécutés le I4 Décembre I96I. Leurs résultats sont donnés par le Tableau VIII.

e) Examens hématologiques -

Le Tableau IX les expose en les reliant aux épisodes évolutifs.

- L'examen de la moelle sternale

le 25 Février I96I, a montré une formule cellulaire normale. Il n'a pas été vu de plasmocytes sur les lames, mais les étalements étaient relativement pauvres.

- La crase sanguine

étudiée le 27 Février I96I, s'est révélée normale. En effet:

	Témoin (en sec.)	Malade (en sec.)	Taux (en %)
- Temps global de QUICK	I2	I4	65
- Prothrombine	20	20	I00
- Proconvertine	24	28	65
- Proaccélérine	20	24	75
- Temps de HOWELL	90	90	

De plus:

- Consommation de la prothrombine $>$ 90 %

- Temps global de [illegible] [illegible] [illegible]
- Insomnie [illegible] [illegible] [illegible]
- Hypersomnie [illegible] [illegible] [illegible]
- Fragmentation [illegible] [illegible] [illegible]
- Temps de [illegible] [illegible] [illegible]

TABLEAU VIII

TESTS CUTANES DE ANNIE G..

ALLERGENES UTILISES	REACTIONS POSITIVES	REACTIONS NEGATIVES
REACTIONS CUTANEES PRECOCES		
Extraits allergéniques de :		
- Poussière au I/50.000		NEGATIVE
- Plumes au I/50.000		NEGATIVE
- Squames de Cheval au I/I0.000		NEGATIVE
REACTIONS RETARDEES		
Tuberculine (I.D-réaction à 50 un.)		NEGATIVE
Vaccin anti-pneumococcique au I/I0	POSITIVE	
Vaccin streptococcique au I/I0		NEGATIVE
Streptocoques D au I/I0	FAIBLEMENT POSITIVE	
Vaccin C.C.B. au I/I0		NEGATIVE
Vaccin anti-staphylococcique au I/I0	POSITIVE	
Anatoxine staphylococcique au I/I0		NEGATIVE
Candidine au I/I0.000		NEGATIVE

DATES	EPISODE	T°	NUMERATION - FORMULE SANGUINE.									V.S.	TRAITEMENT
			Hb (%)	GR par mm^3	GB par mm^3	Polys N.(%)	Polys E.(%)	Polys B.(%)	Gds L. (%)	Pts L. (%)	Mon. (%)	en mm	
24-4-54	Ecoulement auriculaire chronique.	Normale	80	5.050.000	10.000	68	2	-	14	9	7	16-38-106	Pas d'antibiotiques.
4-5-54	Petite poussée fébrile les 26 et 27 Avril.	Sub-normale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5-12-80	Pas d'antibiotiques.
29-5-54	Poussée bronchitique importante 14 jours auparavant.	Normale depuis 1 semaine	75/80	4.650.000	5.800	30	6	1	44	8	1	-	Antibiotiques depuis 3 semaines.
27-5-60	Poussée bronchitique marquée. Début le 15 mai. Rechute le 22.	Normale pour la 1è fois depuis début épisode	80	4.560.000	6.800	64	3	-	28	1	4	9-25-85	Pénicilline du 16 au 19 mai. Tétracycline: début le 25 mai.
22-2-61	Adénopathie cervicale inflammatoire depuis le 7-2-1961.	?	80/85	4.120.000	6.200	69	6	-	23	-	2		Propiocine (500 mg) du 7 au 16-2.
25-2-61	Régression lente de l'adénopathie.	Normale	90	4.570.000	5.200	67	3	-	17	-	13	Plaqu : 220.000	Pas d'antibiotiques.
1-3-61		Sub-Normale.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.12.68	- idem

TABLEAU IX - Examens hématologiques en relation avec les épisodes évolutifs.

- Plaquettes: I00.000/mm^3
- Rétraction du caillot: Normale

f) Groupes erythrocytaires et sériques -

Les différents groupes de notre malade sont consignés avec ceux de sa famille dans le Tableau XII.

g) Recherche du facteur rhumatoïde -

Elle a été effectuée le 24 Février I96I:

- Réaction de WAALER-ROSE : $< I/4$
- Test au latex : Négatif

B- DANS LA FAMILLE DE NOTRE MALADE -

a) Recherche d'un déficit éventuel en globulines -

Comme le montre le Tableau X, les gamma-globulines sont normales chez tous les sujets examinés.

Chez les deux frères d'Annie, la seule anomalie est l'absence complète de bêta 2 A-globuline.

Chez sa jeune soeur, le taux très bas de la bêta 2 A-globuline est normal pour son âge (9 mois et demi). L'augmentation de la bêta 2 M-globuline semble pathologique, mais demanderait à être vérifiée de nouveau.

Chez les parents:

- la bêta 2 A-globuline est légèrement diminuée chez le père,
- la bêta 2 M-globuline est légèrement augmentée chez la mère.

b) Etude de la carence éventuelle en anticorps -

Elle est résumée dans le Tableau XI. Il n'a pas été possible de démontrer parmi les membres de cette famille l'existence d'une carence en anticorps, ce qui confirme les données de l'étude clinique.

TABLEAU X - ANOMALIES GLOBULINIQUES DANS LA FAMILLE D'ANNIE G.. -

EXAMENS	PERE	MERE	ROBERT	BERNARD	CHRISTINE 6-4-1962 9 mois ½
ELECTROPHORESE					
- Albumine			50,2 %		
- Alpha I-globulines			4,3 %		
- Alpha 2-globulines			12,6 %		
- Bêta-globulines			11,6 %		
- Gamma-globulines			21,3 %		
IMMUNO-ELECTROPHORESE					
- Bêta 2 A-globuline	Légèrement diminuée	N	0	0	Normale pour l'âge
- Bêta 2 M-globuline	N	Légèrement augmentée	N	N	
- Gamma-globulines	N	N	N	N	N
MICRO-IMMUNO-ELECTROPHORESE					
- Bêta 2 A-globuline	+	+	0	0	
- Bêta 2 M-globuline	+	+	+	+	
- Gamma-globulines	+	+	+	+	
TAUX D'INHIBITION DE L'ANTI-GLOBULINE (N = 1/640)	1/640	1/640	1/640	1/640	
DOSAGE IMMUNO-CHIMIQUE DE LA BETA 2 M GLOBULINE				Légèrement diminuée	Augmentée

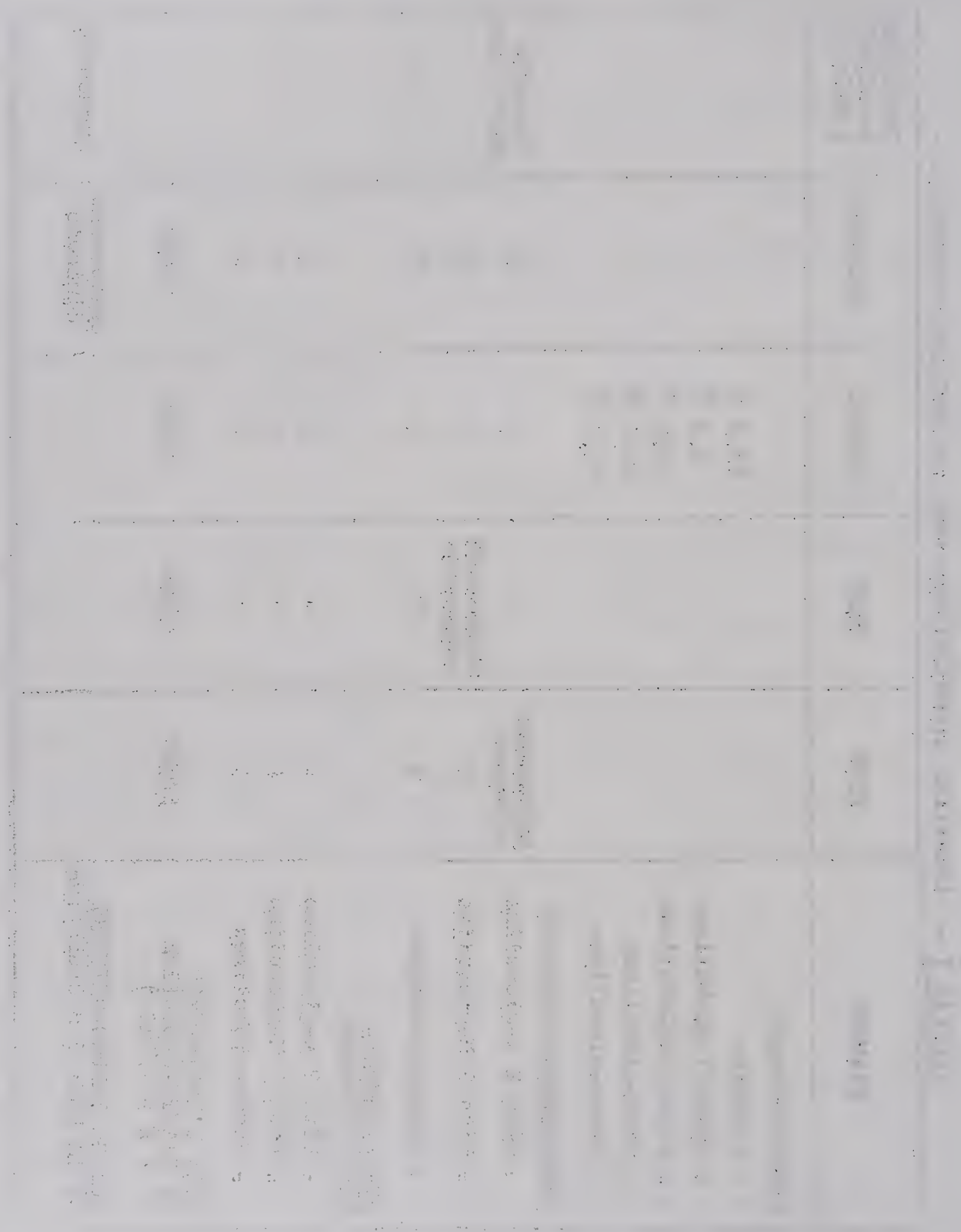


TABLEAU XI- ETUDE DES ANTICORPS ET DE L'ACTIVITE COMPLEMENTAIRE DU SERUM CHEZ LES MEMBRES DE LA FAMILLE D'ANNIE G..

EXAMENS	Taux Normal	PERE	MERE	ROBERT	BERNARD
ANTICORPS ANTI-BACTERIENS					
Anti-streptolysines O		40 un.	50 un.	I20 un.	$\geq$ 240 un. $\leq$ 280 un.
ANTICORPS ANTI-VIRAUX					
A. antipoliomyélitiques (3 types)					Négative
AGGLUTININES NATURELLES					
Iso-hémagglutinines:					
- anti-A	$\geq$ I.000.000	-	4.9I4.000	4.927.000	4.592.000
- anti-B	$\geq$ 700.000	5.8I0.000	3.3I0.000	4.037.000	3.322.000
Anticorps hétérophiles:					
- anti-Cheval	I/64	I/I60	I/20	I/80	I/20
- anti-Lapin	I/I28	I/5I2	I/5I2		
ACTIVITE COMPLEMENTAIRE GLOBALE DU SERUM	50 un.50 % $\pm$ 5 %				
- 24 Février I96I		50 un.	57 un.	28,5 un.	40 un.
- 25 Avril I96I				53 un.	

c) Etude de l'activité complémentaire globale -

Le résultat en est consigné dans le Tableau XI.

d) Détermination des groupes érythrocytaires et sériques -

Le Tableau XII récapitule les groupes de tous les membres de la famille.

e) Recherche du facteur rhumatoïde -

Elle est restée négative, comme le montre le Tableau XIII.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU XII - DETERMINATION DES GROUPES ERYTHROCYTAIRES ET SERIQUES

	PERE	MERE	ROBERT	ANNIE	BERNARD
GROUPES ERYTHROCYTAIRES					
- ABO	A_I	O	O	A_I	O
- Rh	cc D ee	Cc D ee	Cc D ee	cc D ee	cc dd ee
- MN	MN/S	MN/S	M/S	M/S	M/S
- P	P_I	P_I	P_2	P_I	P_2
- Kell	kk	kk	kk	kk	kk
- Lewis	le (a+ b-)	le (a- b+)	le (a+ b-)	le (a- b+)	le (a- b+)
GROUPES SERIQUES					
- Haptoglobine	2,I	I,I	I,I	I,I	I,I
- Gm (a)	-	-	-	-	-
- Gm (x)	-	-	-	-	-
- Gm (b)	+	+	+	-	+

TABLEAU XIII

RECHERCHE DU FACTEUR RHUMATOIDE

DANS LA FAMILLE D'ANNIE G..

	PERE	MERE	ROBERT	BERNARD
REACTION DE WAALER-ROSE	I/32	I/8	I/4	$<$ I/4
TEST AU LATEX	Négatif	Négatif	Négatif	Négatif

Chapitre III

EVOLUTION DE NOTRE CAS

DEPUIS LA DATE DU DIAGNOSTIC

Notre malade, Annie G., quitte le service le I2 Juillet I960, après un traitement prolongé par les antibiotiques (Tétracycline: I g par jour, puis Erythromycine: I g par jour) et une cure de prednisone (25 mg par jour) d'une durée de trois semaines. Son état général et local est amélioré. Cette amélioration se maintiendra en partie après sa sortie, mais trois ponctions du sinus maxillaire droit seront nécessaires en Septembre I960.

A la fin d'Octobre I960, Annie part en cure à Dieulefit. Elle y restera jusqu'au I5 Février I96I. Là, la cure climatique sera complétée par un drainage postural des sécrétions bronchiques, des lavages endo-bronchiques et de la gymnastique respiratoire. Une ponction-lavage de chaque sinus maxillaire sera aussi pratiquée.

Cet ensemble thérapeutique entraine une amélioration certaine des troubles fonctionnels et de l'état général. L'enfant reprend du poids; sa capacité vitale passe de I.700 à 2.000 ml. Mais l'expectoration ramenée par le drainage postural se maintient entre 45 et 75 ml par jour.

Pendant ce séjour, un nouveau bronchogramme lipiodolé est fait le I6 Décembre I960 et confirme

l'existence d'ectasies bronchiques du lobe moyen droit.

Une nouvelle hospitalisation dans le service du Professeur LAPLANE a lieu du 24 Février au 4 Mars I96I. Elle est motivée par le développement, à partir des premiers jours de Février, d'une masse ganglionnaire cervicale gauche, unique, atteignant le volume d'un oeuf, ferme, sensible à la palpation. Cette adénopathie est apparue assez rapidement, sans hyperthermie marquée.

A l'admission, on ne retrouve pas de porte d'entrée, en particulier buccale. Outre l'adénopathie, on perçoit la splénomégalie qui reste importante, débordant le rebord costal de quatre travers de doigt. Le reste de l'examen est normal.

Pendant les premiers jours de son évolution, l'adénopathie cervicale avait été traitée par le propionate d'érythromycine, à la dose de 500 mg par jour, et par un traitement local (compresses alcoolisées). Aucun autre traitement n'est appliqué ensuite et, pendant l'hospitalisation, la masse ganglionnaire régresse spontanément de façon lente.

Durant cette hospitalisation, on complète l'enquête biologique et l'on constate que la grande hypo-gammaglobulinémie persiste, avec son déficit globulinique très particulier.

De Mars I96I à Septembre I962

il ne survient aucun épisode infectieux aigu grave et la malade n'est pas réhospitalisée. Mais, si son développement staturo-pondéral est satisfaisant durant cette période, elle ne mène pourtant pas une vie tout à fait normale. Il persiste des signes fonctionnels:

- toux grasse, de fréquence modérée;
- expectoration muco-purulente ramenée par le drainage postural, mais celui-ci n'est que très irrégulièrement effectué ;

- rhinorrhée muco-purulente quasi-permanente.

A ces troubles viennent s'ajouter souvent (parfois plusieurs fois par mois) des poussées fébriles, modérées et de durée courte, coïncidant plus ou moins avec une exagération des signes fonctionnels et n'altérant que peu l'état général. Elles cèdent toujours spontanément en peu de jours, mais gênent beaucoup la fréquentation scolaire.

A partir de Novembre I96I, on institue un traitement prophylactique par la benzathine-pénicilline à la dose de I.200.000 un. par voie intra-musculaire, toutes les trois semaines jusqu'en Février I962, puis tous les quinze jours ensuite.

On renonce à utiliser les injections de gamma-globulines, à titre de traitement prophylactique systématique, car les résultats en sont souvent irréguliers ou transitoires, comme le montre l'étude d'un grand nombre de cas rapportés.

Le traitement par la benzathine-pénicilline entraine peut-être une certaine amélioration des troubles fonctionnels, mais son effet est loin d'être spectaculaire. Cependant aucune infection grave ne se produit pendant l'hiver I96I-62.

En Septembre I962,

devant:

- la persistance des signes fonctionnels pulmonaires et des poussées fébriles,
- la gêne assez marquée qu'ils entrainent, en particulier sur la vie scolaire de notre malade,
- la stricte localisation des ectasies au lobe moyen droit, chroniquement atélectasique,

on décide le principe d'une exerèse de ce lobe. Mais auparavant on pratique un nouveau bilan O.R.L. qui montre l'existence d'une pan-sinusite chronique: atteinte des deux sinus

maxillaires et des cellules ethmoïdales avec participation moins importante des deux sinus frontaux. On entreprend donc de traiter cette sinusite avant toute intervention pulmonaire. En effet,sa persistance risquerait de compromettre le résultat de la lobectomie.

Le traitement purement médical de cette pan-sinusite paraissant devoir être insuffisant, on intervient chirurgicalement sur le sinus maxillaire gauche et les cellules ethmoïdales gauches en Octobre I962 (Service du Dr ANDRE-Hopital Laënnec). Cette intervention est terminée par la mise en place d'un drain dans le sinus frontal gauche (ceci pour pouvoir pratiquer des lavages). Les suites immédiates en sont bonnes. Mais, après l'ablation du drain, apparaissent des alternatives de rétention et de suppuration, au niveau du sinus frontal gauche, qui persistent jusqu'à la fin de Décembre I962.

Pour tenter d'enrayer cette suppuration, on associe au traitement antibiotique prolongé, guidé par l'antibiogramme, des injections de gamma-globulines. La dose utilisée est de 50 mg par kg de poids, soit I5 ml de la solution à I6,5 %. Deux injections seulement seront faites, à quinze jours d'intervalle. Après ces injections, la suppuration sinusienne se tarira du côté gauche. Mais il est impossible de dire si cette amélioration est due, ou non, à ce traitement.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre IV

RESUME DE L'OBSERVATION

Chez une fillette de I2 ans, un épisode pulmonaire aigu complique une dilatation des bronches, elle-même séquelle d'infections multiples, d'origine bactérienne, se répétant depuis le jeune âge.

Cette susceptibilité aux infections fait rechercher et découvrir une agammaglobulinémie indiscutable, où l'existence d'une splénomégalie notable représente un élément particulier du tableau clinique.

Une étude biologique de la malade et de sa famille est pratiquée. Elle découvre:

- que cette agammaglobulinémie est biologiquement atypique, le taux de la bêta 2 M-globuline n'étant pas effondré comme celui des deux autres globulines du système Gamma;
- qu'il existe, chez les membres de la famille de cette enfant, des anomalies globuliniques, qui conduisent à discuter la détermination génétique de l'affection.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

QUATRIEME PARTIE

C O M M E N T A I R E S

D E N O T R E O B S E R V A T I O N

Ces commentaires permettront de comparer notre observation aux données de la littérature. Nous pourrons ainsi en faire apparaître les éléments atypiques et discuter leur signification.

Nous diviserons cette partie de notre travail en cinq chapitres:

I- Les manifestations cliniques.

II- L'étude biologique.

III- La place nosologique.

IV- Les considérations génétiques.

V- Le traitement.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre I

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Ici, nous envisagerons:

- un caractère de base de la maladie: la sensibilité à l'égard des infections;
- puis deux ordres de manifestations dont notre malade est exempte, mais dont la discussion a une portée très générale:
  - les manifestations allergiques,
  - les manifestations rhumatismales chroniques et les collagénoses chez les agammaglobulinémiques.

A- LA SENSIBILITE A L'EGARD DES INFECTIONS -

Le signe clinique majeur de notre observation, celui qui devait attirer l'attention et permettre le diagnostic, est la fréquence tout à fait particulière chez cette fillette des infections bactériennes. Sous cet angle, cette observation est tout à fait conforme à celles publiées dans la littérature.

a) La fréquence des infections bactériennes dans l'agammaglobulinémie -

Elle est très frappante. Ainsi, le cas princeps

A- [illegible]

de BRUTON comporte dix-neuf accidents infectieux avec dix hémocultures positives, en quatre ans.

Un malade suivi par J. MARIE (289) a présenté vingt-cinq épisodes pneumoniques entre sa treizième et sa quinzième année.

Les pneumonies récidivantes du malade de SIGUIER (328) se succédèrent pendant plusieurs années, à des intervalles qui n'étaient parfois que d'un mois.

Trente-quatre pneumopathies aiguës survinrent en huit ans chez la malade de PRASAD.

La même fréquence est retrouvée pour les autres localisations des infections (otites, par exemple). Il serait fastidieux de continuer l'énumération des observations qui insistent sur l'extraordinaire fréquence des épisodes infectieux chez ces malades.

b) Les localisations des processus infectieux -

Elles intéressent, comme chez notre malade, avant tout les voies respiratoires supérieures et leurs annexes (sinus, oreille moyenne) d'une part, et l'appareil pulmonaire d'autre part.

Ce sont:

- des otites moyennes,
- des sinusites,
- des pharyngites et des amygdalites.

Chez un malade de GITLIN (234), les otites moyennes et les sinusites avaient été les seules infections en cause et cet auteur souligne que chez presque tous ses malades, les otites et les sinusites survinrent plus souvent que les infections plus graves.

Parmi les épisodes pulmonaires, les pneumopathies à pneumocoques dominent, mais il peut s'agir aussi d'abcès du poumon ou de pleurésies purulentes.

Parfois, mais plus rarement, d'autres localisations sont signalées:

- au niveau des téguments: pyodermites, panaris;
- au niveau des muqueuses: stomatites, conjonctivites, orgelets;
- des méningites à répétition ont été rapportées (26I, 246, 3I0);
- une infection urinaire est survenue chez un quart des femmes adultes suivies en Grande-Bretagne par le Medical Research Council (336).

Divers auteurs ont insisté sur la prédilection, chez un malade donné, de l'atteinte d'un appareil déterminé (290).

Le Tableau XIV, extrait d'un article de SQUIRE (336) récapitule les localisations présentées par les 82 malades de l'enquête du Medical Council britannique.

Reste à envisager la question des manifestations intestinales, à type de diarrhée chronique, ayant fait parfois parler de syndrome spruriforme et s'accompagnant ou non de stéatorrhée.

Ces syndromes diarrhéiques chroniques se voient avant tout chez l'adulte, où leur fréquence est évaluée à 20 % des cas (234). On les retrouve, par exemple, dans les observations de ROSECAN (3I4), de SANFORD (32I), de RIVA et BARANDUN (3I2), de ZINNEMANN et HALL (360). C'est un syndrome spruriforme qu'ont décrit WALL et SASLAW (349), MALVEZIN et CONTE (287). CATTAN et coll. observèrent un malade qui en imposa au début pour une recto-colite hémorragique (I94).

Mais on rencontre aussi ces signes chez l'enfant, comme chez les deux nourrissons,étudiés par J. MARIE et coll. (290), qui présentaient une diarrhée isolée, d'allure infectieuse, mais dont l'étiologie ne put être précisée, ou chez les deux jumeaux, de sexe différent, qui avaient une diarrhée chronique avec stéatorrhée et qu'observèrent BERNHEIM

TABLEAU XIV - LOCALISATIONS DES INFECTIONS CHEZ 82 MALADES

AVANT LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

	ENFANTS 0 - 14 ans		ADULTES		TOTAL
	M	F	M	F	
	41	9	10	22	82
MALADIES INTERESSANT :					
- les poumons	68	13	21	51	153
- l'appareil respiratoire supérieur (y compris l'oreille moyenne)	51	17	17	24	109
- la peau (y compris les conjonctives et l'oreille externe)	40	11	11	29	91
- l'appareil digestif	9	3	5	6	23
- l'appareil urinaire	2	0	0	8	10
- l'appareil génital de la femme	-	1	-	6	7
- les os et les articulations	3	0	1	3	7

D'après SQUIRE (336).

et collaborateurs (I75).

Si une infection bactérienne est certainement à l'origine de beaucoup de ces syndromes, comme dans le cas de MARTIN (292) où existait une entérite staphylococcique, elle n'est sans doute pas seule en cause. Quelques auteurs ont retrouvé, chez l'adulte, des lésions du tube digestif: diverticulose (292), pancréatite chronique (202) ou lésions jéjunales des syndromes de malabsorption (200).

c) Les germes en cause -

La sensibilité des agammaglobulinémiques n'est pas la même pour tous les agents pathogènes. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont avant tout les pyogènes. La sensibilité au pneumocoque notamment est tout à fait particulière. Le staphylocoque, le streptocoque, le méningocoque peuvent aussi être en cause.

Les infections à bacille Gram négatif sont plus rares, peut-être en raison de l'intervention d'autres mécanismes de défense tels que la properdine, dont le taux a été trouvé normal chez plusieurs de ces malades (I25,252). Cependant la malade de WECHSLER (35I), par exemple, a eu deux méningites à Hemophilus influenzae.

D'après GROSS (252), les agammaglobulinémiques ne sont pas très sensibles à l'infection tuberculeuse. Mais SQUIRE (Enquête du Medical Research Council - 336) rapporte qu'une tuberculose (pulmonaire ou d'une autre localisation) a été trouvée chez 5 % au moins de ces 82 malades.

Les mycoses, par contre, telles que les candidoses, sont fréquentes, peut-être par un effet indirect des antibiotiques. Des cas d'histoplasmose (SELTZER - 327), de cryptococcose (GROSS) ont été signalés.

Plusieurs observations d'infestation par Pneumocystis Carinii ont été rapportées, en particulier par BURKE et GOOD (I87), HUTCHINSON (256), BIRD et THOMSON (I77), Mc KAY et RICHARDSON (286). Mais, dans la plupart de ces cas,

il s'agissait de jeunes nourrissons; aussi, toutes ces observations s'étant terminées par la mort, ne peut-on savoir si un certain nombre n'étaient pas des hypo-gammaglobulinémies transitoires du nourrisson.

d) Les séquelles -

On conçoit que les infections récidivantes laissent souvent d'importantes séquelles. Notre observation en est un exemple de plus; on y retrouve une surdité et une bronchectasie du lobe moyen, développée au sein d'une condensation rétractile chronique du même territoire.

La surdité, les dilatations des bronches, le retard du développement intellectuel représentent pour JANEWAY et GITLIN (262) les séquelles majeures. GROSS trouve une dilatation des bronches chez 21 % des agammaglobulinémies acquises. MAZZITELLO et GOOD (295), COLLINS et DUDLEY (201), donnent des pourcentages très voisins.

e) Les infections virales chez les agammaglobulinémiques -

Les agammaglobulinémiques ne sont, en général, pas particulièrement sensibles à l'égard des infections virales.

L'histoire de notre malade en témoigne: la rougeole, la rubéole, la vaccine se sont déroulées chez elle sans incident et la fréquence des hospitalisations n'a pas entrainé de récurrence témoignant d'un déficit immunitaire.

Tous les auteurs ont fait la même constatation et GOOD souligne que les enfants hospitalisés résistent bien, après la première atteinte, aux contages successifs qu'entrainent leurs séjours hospitaliers prolongés.

Il faut remarquer que les affections virales n'ont pas de gravité particulière chez ces malades, alors qu'on ne peut, le plus souvent, mettre en évidence, dans leur sérum, les anticorps correspondants, ourliens ou poliomyélitiques par exemple. La malade de PEARCE (304) a eu une poliomyélite,

à forme paralytique, due à un virus du type I, qui a pu être isolé. Cette poliomyélite a suivi une évolution habituelle vers la régression des paralysies, alors qu'aucun anticorps neutralisant n'était décelé. Ceci souligne bien que ces anticorps ne sont peut-être, tout au moins en partie, que le témoin de l'infection.

La raison du cours normal des infections virales chez les agammaglobulinémiques n'est pas connue avec certitude. On peut invoquer l'existence d'une quantité infime d'anticorps, suffisante pour la protection, mais trop faible pour être détectée par les moyens usuels. En faveur de cette hypothèse, on peut retenir le fait que la protection passive contre la rougeole est obtenue avec une quantité relativement faible de gamma-globulines standard, ne provenant pas de sérums de convalescents et ne contenant, par conséquent, que très peu d'anticorps spécifiques. Ou bien, comme nous l'avons dit dans la Première Partie (Chapitre II), cette résistance s'explique-t-elle par l'intervention des facteurs cellulaires de l'immunité ? PORTER (309), lui, a suggéré que les phénomènes d'hypersensibilité retardée, qui semblent conservés chez les agammaglobulinémiques, pourraient jouer un rôle dans cette protection.

Cependant il y a des exceptions à ces guérisons sans complications des affections virales et à l'immunité qui en résulte:

- CORBEEL (203) rapporte la succession d'éruptions varicelleuses pendant 50 jours chez un garçon de I6 mois. Tandis que chez le garçon étudié par FREUNDLICH (220), l'exanthème varicelleux a duré plus d'un mois et s'est compliqué d'infection cutanée. EYSSERIC et Coll. (2I6) enfin, ont observé une varicelle grave purpuro-nécrotique,

qui a cependant guéri, après une rechute moins intense deux mois plus tard;

- GROSS signale des récurrences de rubéole ou de zona;

- la malade de WECHSLER (35I) a fait deux zonas, de localisation différente;

- un des malades de YOUNG (356) a eu deux fois la rougeole (à 7 ans et à I2 ans).

D'autres exceptions à cette règle, citées par certains auteurs, sont plus discutables:

- le malade princeps de BRUTON a eu trois parotidites successives, mais s'agissait-il bien d'une parotidite ourlienne dans les trois cas ? Aucune étude virologique n'a été faite;

- deux malades de GOOD (244) sont morts d'une hépatite virale, mais cette évolution se rencontre parfois aussi chez des sujets normaux;

- il en est de même pour le malade de JANEWAY (6,p.20I), dont l'hépatite eut une évolution subaiguë vers la mort.

La vaccine chez les agammaglobulinémiques mérite une discussion particulière.

La plupart des enfants ont été vaccinés contre la variole avant le début de leur maladie, ou avant que le diagnostic en fut fait. Cette vaccine a été presque toujours d'évolution normale et a entrainé une immunité, dont témoignent les réactions accélérées aux revaccinations (alors qu'on ne peut, le plus souvent,détecter d'anticorps neutralisants dans le sérum (234).

Mais sept cas d'évolution anormale d'une vaccine chez un enfant hypo-gammaglobulinémique ont été rapportés.

Ce sont:

- deux cas de vaccine gangrèneuse: ceux de CARSON (I92), et de SOMERS (33I);
- cinq cas de vaccine généralisée mortelle, ceux de KEIDAN (266), KEMPE (268), KOZINN (273), SEDALLIAN (326) et de MARTIN (293). Il y avait une virémie dans deux de ces cas (KEIDAN, SEDALLIAN).

Ces évolutions anormales sont toutes survenues chez des nourrissons de quelques mois, des deux sexes, dont l'hypo-gammaglobulinémie était majeure. Ces formes furent considérées comme des hypo-gammaglobulinémies transitoires du nourrisson; Mais la gravité particulière de la maladie virale sur un tel terrain, l'existence d'une lymphopénie dans la plupart des cas les firent rapprocher de la lympho-cytophtisie essentielle de GLANZMANN. Enfin on peut se demander si l'hypo-gammaglobulinémie de ces malades joue un rôle très important. En effet, l'injection en grandes quantités de gamma-globulines et de sérum de convalescent de vaccine n'a nullement empêché, chez ces enfants, l'évolution fatale de la maladie.

Cependant, ces faits de récurrence ou d'évolution anormale sont inhabituels et l'on peut admettre que le comportement des agammaglobulinémiques est foncièrement différent à l'égard des infections bactériennes et des affections virales.

B- LES MANIFESTATIONS D'HYPERSENSIBILITE -

Le problème des réactions d'hypersensibilité chez les agammaglobulinémiques a retenu l'attention.

a) Chez notre malade -

La recherche des accidents allergiques a été

pratiquement négative, si l'on excepte un épisode dyspnéique survenu au cours d'un séjour en préventorium et considéré comme une crise d'asthme, épisode sur lequel nous ne possédons aucun détail et que nous ne signalons que pour mémoire.

Notons, par contre, que certains membres de la famille, qui n'ont pas de sensibilité particulière à l'égard des infections bactériennes, ont fait d'authentiques crises d'asthme.

L'étude de la sensibilité cutanée de type immédiat chez notre malade nous a donné des réponses négatives.

Quant aux réactions d'hypersensibilité retardée, elles étaient faiblement positives pour certains antigènes microbiens.

b) Manifestations cliniques de type allergique chez les agammaglobulinémiques -

On peut voir survenir des accidents cliniques entrant dans le cadre de l'allergie.

CROWDER (205) a rapporté le cas d'un adulte qui souffrait d'asthme et de rhume des foins. Ce malade avait des réactions retardées positives pour la tuberculine, mais négatives pour des allergènes mycosiques. Par contre les tests cutanés de type immédiat étaient positifs pour la poussière et un certain nombre d'allergènes alimentaires. De plus, le transfert de la sensibilisation à la poussière par un test de PRAUSNITZ-KUSTNER était réalisable.

Un autre asthme chez un homme fut signalé par PAINTER et KORST (303). Ici, les réactions retardées à la tuberculine, à l'histoplasmine et à un mélange d'antigènes bactériens étaient négatives. Cet asthme fut cependant considéré comme lié à une hypersensibilité de type bactérien.

Chez l'enfant, c'est FISCHER (2I8) qui a constaté une allergie respiratoire chez un garçon de 5 ans, dont les tests cutanésétaient positifs pour différents allergènes.

Par contre, pour les deux cas d'asthme survenus

chez deux femmes et considérés comme d'origine bactérienne, cas que rapporte FREEDMANN (2I9), il n'est pas démontré que ces deux malades présentaient réellement une agammaglobulinémie: leurs taux de gamma-globulines étaient élevés (2,40 g et 4,60 g/litre) et leurs anticorps ne furent pas étudiés.

C'est un eczéma grave qu'observèrent ISRAEL-ASSELAIN, BURTIN et coll. (258) chez une jeune femme. Les tests cutanés à des pneumallergènes, à la candidine, à la tuberculine (Intra-dermo-Réaction à 50 un.)étaient négatifs. De même des tests cutanés à la pénicilline,bien que cette malade eût présenté des accidents cliniques de sensibilisation à ce produit. Cet eczéma fut considéré comme lié à une hypersensibilité retardée.

Un certain nombre d'autres manifestations cliniques entrant dans le cadre de l'allergie ont été signalées. Citons:

- une maladie sérique (SLAVIN - 330),
- une sensibilisation au sérum de Cheval (J. MARIE - 289; BETKES),
- des rashs dus à la pénicilline, aux sulfamides (BARANDUN; NUNBERG et SCOPPOLA -30I, COLLINS -20I)
- des réactions d'hypersensibilité à l'aspirine, au ruban adhésif chirurgical.

c) Les tests cutanés chez les agammaglobulinémiques -

Ils ont été étudiés entre autre par GOOD et coll. (I58,249), GITLIN et GROSS (234,252), PORTER (309). Les résultats de ces études peuvent être ainsi résumés:

I) Sensibilité cutané de type immédiat -

GOOD et GITLIN n'ont découvert aucune positivité de ces tests chez leurs malades. Les seuls cas où ces réactions aient été positives sont ceux de CROWDER et de FISCHER.

Mais la transmission passive à un agammaglobulinémique d'une sensibilisation par le test de PRAUSNITZ-KUSTNER

est possible (GOOD).

2) Sensibilité de type retardé -

Elle a été plus souvent étudiée. Les premières investigations de GOOD concluaient à l'absence de telles réactions, bien qu'il fut possible de faire apparaître artificiellement une sensibilité de type retardé au dinitro-fluoro-benzène. Depuis, plusieurs auteurs, et GOOD lui-même (249), ont reconnu qu' "il n'est pas rare" (234) que des tests d'hypersensibilité retardée soient positifs chez ces malades, tant pour la tuberculine que pour des antigènes bactériens ou mycosiques.

Cependant, BARANDUN, sur 65 agammaglobulinémiques adultes, a trouvé:

- 44 réactions tuberculiniques négatives,
- 2I réactions faiblement positives.

et quelques auteurs signalent des réactions négatives malgré un contage familial certain (NUNBERG -30I).

KULNEFF et WALDENSTROM (276) chez deux frères, PORTER (309), ELPHINSTONE (2I4) chez deux jeunes garçons ont vu la vaccination par le B.C.G. entrainer l'apparition de tests tuberculiniques positifs. Cette sensibilisation pouvait être transmise à un sujet neuf, par injection de leucocytes (309).

De même, GOOD a pu transmettre la sensibilisation expérimentale au dinitro-fluoro-benzène.

A l'inverse, l'injection à un agammaglobulinémique des leucocytes d'un sujet sensible à la tuberculine entraine des réactions positives poue celle-ci, réactions qui peuvent persister entre 3 mois et un an et demi, donc plus longtemps que les leucocytes eux-mêmes (I58).

d) Commentaires de ces faits -

On a d'abord pensé que ces malades, dépourvus d'anticorps circulants, ne devraient pas, en principe,

présenter des manifestations allergiques. Puis on a expliqué certains de ces phénomènes par une hypersensibilité de type retardé, bactérien, qui est à substratum cellulaire. Mais le malade de CROWDER avait, dans son sérum, des réagines, puisque le test de PRAUSNITZ-KUSTNER était positif. L'affirmation d'une localisation non gamma-globulinique des réagines a été battue en brèche par la conception " immuno-chimique " des gamma-globulines. On pense plutôt que les réagines sont normalement en quantité faible et peuvent persister en quantité suffisante même en cas de grande hypo-gammaglobulinémie. Ou bien,on peut considérer qu'il y a une conservation dissociée des réagines, comme dans les cas avec paralysie immunologique partielle; mais ceci sans argument biologique valable.

Enfin, la maladie du sérum est due à des anticorps précipitants circulants, que SLAVIN put mettre en évidence chez son malade. Ce fait peut être expliqué par les mêmes hypothèses que pour les réagines.

C- LES MANIFESTATIONS RHUMATISMALES CHRONIQUES ET LES COLLAGENOSES CHEZ LES AGAMMAGLOBULINEMIQUES -

Chez notre malade, il n'est survenu aucune manifestation de type rhumatismal. Dans sa famille, on retrouvait seulement un rhumatisme articulaire aigu grave chez une demi-soeur de la mère. Sur le plan biologique, la recherche du facteur rhumatoïde a été pratiquement négative dans la famille: tests au latex négatifs, réactions de WAALER-ROSE négatives.

Pour un certain nombre d'auteurs, tous des U.S.A., des atteintes articulaires chroniques non suppurées apparaissent pourtant avec une certaine fréquence chez les agammaglobulinémiques et dans leur famille. Presque la moitié des I6 malades de GITLIN et JANEWAY (234,263), ayant survécu plus de deux ans, ont présenté une arthrite chronique qui ressemblait cliniquement à une polyarthrite

rhumatoïde. Plusieurs furent traités comme tels avant que le diagnostic d'agammaglobulinémie fut fait. Le processus débuta au niveau d'un ou des deux genoux et chez certains malades attint plus tard les chevilles ou les poignets, et même les doigts chez un malade. Histologiquement, ces auteurs retrouvaient des lésions qui peuvent exister dans une polyarthrite rhumatoïde, mais qui n'en sont pas pathognomoniques. Ils pensent qu'on ne peut dire s'il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde, modifiée par l'absence de formation d'anticorps, ou d'un autre type d'arthrite. Mais BARANDUN (I7I) rejette l'assimilation de ces symptomes articulaires à une véritable polyarthrite chronique évolutive.

D'autres auteurs ont fait des constatations analogues à celles de GITLIN:

- ROTSTEIN et GOOD (245,3I7) chiffrent la fréquence de telles atteintes à un tiers de leurs malades, mais en y incluant aussi des collagénoses. Ceci sur 4I agammaglobulinémiques: I8 formes congénitales et 23 formes acquises. Parmi les malades souffrant d'une polyarthrite chronique, plusieurs présentaient des nodules typiques;
- GROSS (252) avance le même chiffre (un tiers) pour les arthrites chroniques dans les formes congénitales;
- Mc EWEN (285) admet la proportion d'environ un quart des cas.

Par contre, les auteurs européens ne retrouvent pas ces atteintes articulaires chroniques avec la même fréquence: il n'y a eu que 4 cas de synovite ou d'arthrite, de toutes natures, chez les 82 malades suivis en Grande-Bretagne (336).

VAUGHAN et GOOD (344) ont recherché le facteur rhumatoïde chez I2 agammaglobulinémies (8 congénitales et 4 acquises) dont 6 présentaient une polyarthrite chronique: tous les tests sont restés négatifs. Par contre, GOLDFARB

et FUDENBERG (240) semblent avoir obtenu un certain nombre de réactions positives.

Ces mêmes auteurs ont étudié le facteur rhumatoïde dans les familles de 6 agammaglobulinémies congénitales (27 personnes) et de 5 agammaglobulinémies acquises (54 personnes):

- dans le premier groupe, il y avait 7 tests positifs sur 27 (25 %);
- dans le second groupe, 8 tests positifs sur 54 (I5 %);
- dans un groupe témoin (II2 personnes), 4 % de tests positifs.

Ainsi l'incidence du facteur rhumatoïde est nettement plus élevée dans les familles des agammaglobulinémiques que dans l'ensemble de la population. Plusieurs membres féminins de la famille d'une jeune fille ayant une agammaglonulinémie acquise présentaient des affections apparentées ou identiques, soit à la polyarthrite rhumatoïde, soit au lupus érythémateux disséminé (Cas de HEREMANS -I)

Les affections rhumatismales chroniques, et en particulier la polyarthrite rhumatoïde, sont généralement rapportées à des phénomènes d'hypersensibilité et relèvent donc, dans la conception actuelle, de processus immunologiques. Il est intéressant de constater que les agammaglobulinémiques n'en sont pas exempts.

Si l'on admet la fréquence plus grande de ces atteintes chez ces malades, deux attitudes en découlent:

- ou bien, on est conduit à rejeter la pathogénie immunologique des polyarthrites chroniques, au moins par l'intermédiaire d'anticorps circulants;
- ou bien, on accepte, à l'origine des affections rhumatismales un mécanisme d'hypersensibilité retardée. Mais, s'il est exact qu'une hypersensibilité retardée peut apparaître chez les agammaglobulinémiques, leur

capacité de développer un tel type de réponse n'est, au plus, qu'égale à celle des sujets normaux (234). Ce qui est en contradiction avec leur prédisposition alléguée pour les atteintes articulaires chroniques.

Quant aux collagénoses proprement dites, certains auteurs en rapportent des cas chez des agammaglobulinémiques:

- une sclérodermie (BOWEN),
- deux dermatomyosites (HANSEN, GITLIN),
- un lupus érythémateux très vraisemblable chez un enfant de 4 ans (GOOD).

HEREMANS, d'ailleurs, affirme que l'incidence du lupus érythémateux serait nettement plus élevée chez les parents d'enfants agammaglobulinémiques que dans le reste de la population.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre II

L'E T U D E B I O L O G I Q U E

A- LES ANOMALIES DES IMMUNO-GLOBULINES -

a) L'atypie biologique de notre malade -

Notre observation est caractérisée par une hypo-gammaglobulinémie majeure; elle est manifeste à l'électrophorèse et à l'immuno-électrophorèse. Comme dans la plupart des cas, il s'agit d'une grande hypo-gammaglobulinémie et non d'une agammaglobulinémie au sens strict du terme. Mais l'hypo-gammaglobulinémie est réellement très marquée: les tests d'inhibition de l'anti-globuline humaine donnent des titres de I/5 et de I/4, indiquant que le taux des gamma-globulines est environ I00 fois inférieur à la normale, soit des quantités de l'ordre de I00 mg/litre.

Les examens successifs démontrent la persistance, sans modification, de l'hypo-gammaglobulinémie.

Rappelons que le taux des protéines plasmatiques totales est de 6I g/litre, un peu abaissé, comme il est habituel de le constater.

La grande hypo-gammaglobulinémie s'associe, comme c'est la règle, à l'absence, à toutes les immuno-électrophorèses, de la bêta 2 A-globuline. Par contre, la bêta 2 M-globuline est augmentée, ou au moins normale: ceci est

affirmé par les immuno-électrophorèses et confirmé par une méthode immuno-chimique. Cette dissociation entre les modifications des immuno-globulines est contraire à la formule, maintenant classique, des agammaglobulinémies, qui se caractérise par la carence parallèle des trois globulines du système Gamma.

b) Les autres formes atypiques de la littérature -

Ces " formes biologiquement atypiques " (BURTIN - I88) sont de connaissance récente. Elles paraissent exceptionnelles, puisque la littérature n'en compte à notre connaissance que quatre: le cas de HEREMANS, celui de BURTIN et ISRAEL-ASSELAIN et les 2 cas de ROSEN, JANEWAY, GITLIN et collaborateurs.

HEREMANS (I) en a rapporté, en I960, une observation qu'il pensait être unique. L'immuno-électrophorèse du sérum d'un jeune garçon, Donnie We, montrait:

- des traces de gamma- et de bêta 2 A-globulines,
- un taux de bêta 2 M-globuline qui était de 3 fois la normale.

Cet enfant présentait un syndrome de carence en anticorps certain, dans sa forme congénitale.

Si son frère jumeau (bivitellin), un autre frère et son père étaient cliniquement et biologiquement normaux, sa mère, bien que ne souffrant d'aucune sensibilité particulière aux infections, était totalement dépourvue de bêta 2 A-globuline, tandis que ses gamma- et bêta 2 M-globulines étaient normales.

En réalité, dès Avril I960, ISRAEL-ASSELAIN, BURTIN et coll. présentaient, devant la Société Médicale des Hopitaux de Paris (257), un jeune homme de 20 ans, dont les premiers épisodes infectieux pulmonaires récidivants remontaient à l'âge de 3 ans, et avaient entrainé la

constitution d'une dilatation des bronches lobaires inférieures gauches, dont le diagnostic fut affirmé à l'âge de I5 ans. Puis, deux épisodes méningés purulents (dont un à méningocoques) se produisirent aux âges de I7 et 20 ans.

On pensa alors à une agammaglobulinémie et l'immuno-électrophorèse montra:

- une grande diminution des gamma- et de la bêta 2 A-globulines,
- une augmentation importante de la bêta 2 M-globuline.

Il est à noter d'ailleurs que les gamma-globulines retrouvées chez ce malade possédaient une partie seulement de la structure antigénique des gamma-globulines normales; en effet, elles donnaient une réaction d'identité partielle avec les gamma-globulines normales et n'absorbaient que partiellement les anti-sérums anti-gamma-globulines normales.

L'ultra-centrifugation confirma ces anomalies puisque:

- l'habituel pic S_{20} = 7 un., qui correspond avant tout aux gamma-globulines n'était pas retrouvé;
- il existait un pic de constante S_{20} = I6,2 un. augmenté (5 %) et il apparut logique de relier cette augmentation des constituants lourds et l'élévation du taux de la bêta 2 M-globuline.

Le père de ce jeune homme avait des globulines du système Gamma normales, tandis que chez la mère, si les gamma-globulines étaient normales, la bêta 2 M-globuline apparaissait augmentée, mais nettement moins que chez son fils.

En I96I, ROSEN et coll. (3I6) publièrent, sous le nom de " dysgammaglobulinémie ", 2 cas analogues, chez 2 jeunes garçons, tous deux sujets à des infections bactériennes répétées.

Le premier enfant, âgé de I5 ans, était connu

comme ayant une agammaglobulinémie congénitale depuis 6 années. Les infections répétées avaient débuté dès ses premières années et une arthrite était survenue, considérée comme une polyarthrite rhumatoïde.

Cinq ans après l'affirmation du diagnostic, on découvrit, à l'occasion d'une hospitalisation, un foie et une rate qui étaient devenus simultanément palpables.

Puis, un an plus tard, en Mai I960, à la suite d'une infection rhino-pharyngée, ce malade présenta une glomérulo-néphrite avec hyperazotémie et hypertension. (Remarquons que c'est le seul exemple d'une telle affection au cours d'une agammaglobulinémie congénitale).

Au décours de cette néphropathie, une anémie avec thrombocytopénie s'installa. En raison de la persistance de ces anomalies, associées à une réticulocytose et à une diminution de la durée de vie des hématies, une splénectomie fut décidée. Toutes les modifications sanguines disparurent après celle-ci.

C'est pendant l'hospitalisation nécessitée par ces épisodes que l'on découvrit, à côté d'une diminution marquée des 7 S gamma 2-globulines (I g/l.) et d'une absence de bêta 2 A-globuline, une augmentation importante de la bêta 2-macro-globuline. Celle-ci donnait un très large trait à l'immuno-électrophorèse, tandis que le pic S_{20} = I9 un. de l'ultra-centrifugation était plus élevé que normalement. Le dosage de la bêta 2 M-globuline donnait un taux de I,62 g/l., soit à peu près le double de la normale.

Le second garçon, lui, était âgé de 5 ans et demi et les infections répétées avaient commencé dès la première année de sa vie. Le diagnostic d'agammaglobulinémie fut posé, à l'âge de 5 ans, devant:

- à l'immuno-électrophorèse:
  - une baisse marquée des gamma-globulines,
  - une absence de bêta 2 A-globuline,
  - mais une augmentation de la bêta 2 M-globuline;
- les dosages retrouvaient:
  - 630 mg/l de gamma-globulines,
  - I,34 g/l de bêta 2 M-globuline, soit presque le double de la normale, augmentation que confirmait l'ultra-centrifugation.

Les globulines du système Gamma étaient normales chez les proches parents de ces 2 malades.

A côté de ces 4 observations, deux auteurs britanniques, SQUIRE (335) puis SOOTHILL (332), ont signalé que parmi les 70 malades étudiés par le Medical Research Council, un très petit nombre (qui n'est pas précisé) gardaient un taux de bêta 2 M-globuline normal,ou parfois supérieur à la normale, alors que le taux des autres immuno-globulines était effondré. Ces observations n'ont pas été rapportées en détail. Notons que ces faits prédominaient chez des malades du sexe féminin, comme dans notre cas. Mais le groupe des malades étudiés en Grande-Bretagne comprend des formes congénitales et des formes acquises. Les quatre observations, que nous avons analysées plus haut, concernent toutes des formes congénitales survenues chez des garçons.

Remarquons que cette divergence de la bêta 2 M-globuline et des autres globulines du système Gamma, s'oppose à celle décrite par GIEDION et SCHEIDEGGER (23I) chez un garçon, porteur de multiples malformations congénitales et sujet à des infections répétées gravissimes. Cet enfant avait un taux normal de 7 S gamma 2-globulines et un sévère

déficit des I9 S gamma I-globulines et de la bêta 2 A-globuline. BARANDUN (I7I) a rapporté 5 cas analogues à celui de GIEDION.

c) Les variations dans le temps de l'atypie biologique -

On peut se demander si la formule biologique de ces agammaglobulinémies atypiques est tout au long de l'évolution identique à elle-même.

Le premier malade de ROSEN et coll. présentait, à 9 ans, une agammaglobulinémie du type classique, avec un taux de gamma-globulines à 420 mg/l. Les taux des trois immuno-globulines étaient effondrés et l'immuno-électrophorèse ne détectait pas de bêta 2 M-globuline. Bien que cet enfant fut du groupe O Rhesus +, il ne possédait pas d'iso-hémagglutinines. Après administration de vaccin anti-typhique et d'anatoxine diphtérique, il ne produisit pas d'anticorps.

Cet enfant eut des dosages répétés des gamma-globulines pendant 6 ans et c'est à l'âge de I5 ans que l'on découvrit l'élévation de la bêta 2 M-globuline. Ce taux élevé était alors confirmé, sur le plan immunologique, par:

- l'apparition d'iso-hémagglutinines au taux de I/64 pour les agglutinines anti-A_I et anti-B;
- l'apparition d'un anticorps de FORSSMAN au taux de I/640;
- après injection de vaccin T.A.B., le développement d'agglutinines typhiques anti-O, alors que très peu d'agglutinines anti-H étaient produites;
- l'apparition d'un anticorps anti-colibacille (type O I27) au taux de I/I000, alors que cet anticorps était à un taux très bas quelques années auparavant.

Cette observation, absolument unique, démontre que l'enfant était devenu capable de faire la synthèse de la bêta 2 M-globuline et des anticorps qu'elle supporte. Mais cette capacité de synthèse fut temporaire, car la splénectomie ultérieure fut suivie d'une nouvelle chute de cette

globuline - sans qu'il soit permis d'y voir une relation certaine de cause à effet.

Ainsi est-il possible que l'augmentation de la bêta 2 M-globuline soit un phénomène secondaire, lié, comme le suggère HEREMANS, à un effort de synthèse compensatrice. Peut-on, en allant plus loin, envisager que toutes les agammaglobulinémies atypiques ont eu, à l'origine,un déficit global en immuno-globulines, et ont pris secondairement un aspect différent, grâce à la mise en jeu de nouveaux mécanismes de synthèse ? Il ne nous est pas possible de le dire.

Chez notre malade, le taux de la bêta 2 M-globuline était nettement augmenté aux premiers examens (Juillet I960 et Février I96I), tandis qu'en Novembre I96I il était à un chiffre sensiblement normal, et qu'en Octobre I962 ce taux apparaissait comme légèrement diminué. De même, GOOD, cité par BURTIN (I88) a observé un malade dont le taux de bêta 2-macro-globuline s'est maintenu un temps au-dessus de la normale, pour baisser ensuite, alors que les gamma-globulines étaient toujours très diminuées.

Remarquons que si le taux de bêta 2 M-globuline était nettement élevé aux premiers examens, chez notre malade, cette augmentation n'était certainement pas assez importante pour entrainer une modification indiscutable du diagramme d'ultra-centrifugation de son sérum, au niveau des constituants lourds. C'est pourquoi nous avons renoncé à étudier ce sérum par ultra-centrifugation.

d) Le lieu de synthèse de la bêta 2 M-globuline -

Ces carences dissociées des globulines du système Gamma soulèvent la question du lieu de formation de la bêta 2 M-globuline, puisque cette dernière n'est pas toujours solidaire des deux autres, dans les agammaglobulinémies atypiques, mais aussi lors des vaccinations très précoces d'enfants de quelques jours et dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM. SMITH (337,338), FINK et coll. (43)

ont constaté que la vaccination T.A.B. chez des nouveaux-nés entrainait l'apparition d'anticorps localisés dans les I9 S gamma-globulines dès la première semaine de la vie, alors qu'il n'existe encore aucun anticorps du type 7 S gamma-globulines. Dans la maladie de WALDENSTROM, l'hyper-bêta 2- macroglobulinémie s'associe à un taux normal, voire effondré des gamma-globulines.

Dans tous ces exemples, les plasmocytes sont absents ou très diminués:

- parmi les 4 agammaglobulinémies atypiques que nous avons relevées dans la littérature, seuls les deux malades de ROSEN ont été étudiés histologiquement: les plasmocytes étaient absents de leurs ganglions et de la moelle sternale;
- il est clairement établi, nous l'avons vu (2eme Partie-Chapitre III), que le nouveau-né est dépourvu de plasmocytes;
- il n'y a, le plus souvent, pas d'augmentation du nombre des plasmocytes dans la maladie de WALDENSTROM.

La bêta 2-macro-globuline est-elle donc produite par d'autres cellules que les plasmocytes ?

CRUCHAUD et ROSEN (28) ont tenté de répondre à cette question en étudiant, à l'aide d'anticorps fluorescents, les coupes de ganglions et de rate des 2 agammaglobulinémies atypiques qu'ils ont publiées. Ils ont fait deux constatations:

- dans une rate normale, il n'apparaît aucune fluorescence dans les plasmocytes traités par des anti-sérums anti I9 S gamma-globulines;
- ces mêmes anti-sérums font apparaître une fluorescence dans certaines cellules de la pulpe rouge d'un des deux enfants. Ces cellules ressemblaient aux " cellules de transition " de FAGRAEUS.

Les mêmes cellules fluorescentes existaient - en plus petit nombre - dans une rate normale.

C'est donc à ces cellules, qui ne seraient pas des plasmocytes immatures, comme le pense FAGRAEUS, mais une cellule mature particulière, que ces auteurs attribuent la synthèse de la bêta 2 M-globuline.

D'autres travaux ont été menés chez des malades atteints de macroglobulinémie. Bien qu'il s'agisse là d'un phénomène pathologique, la macro-globuline, produite en excès dans cette affection, est immuno-chimiquement identique à la bêta 2 M-globuline physiologique (BURTIN et coll. - I89). Cette macro-globuline n'est pas élaborée par les plasmocytes, mais par d'autres cellules, plus proches des lymphocytes, mais de taille plus grande que ceux-ci (I57,28).

Enfin, l'utilisation d'anti-sérums à spécificité et marquage fluorescent différents a fait découvrir par BURTIN (I9), l'existence d'une double population cellulaire, morphologiquement comparable mais fonctionnellement différente, dans les ganglions de la maladie de WALDENSTROM. Ainsi on pourrait imaginer, dans le système lympho-plasmocytaire producteur d'anticorps, deux lignées cellulaires ayant une spécificité fonctionnelle distincte.

B- LA CARENCE EN ANTICORPS -

La dissociation notée chez notre malade entre les diverses immuno-globulines donnait un intérêt particulier à une étude détaillée de sa carence en anticorps.

a) L'absence d'anticorps anti-poliomyélitiques -

est sans signification, tant chez notre malade que chez son jeune frère, puisqu'il n'y avait eu aucune vaccination antérieure.

b) L'étude des anticorps anti-bactériens -

est beaucoup plus intéressante.

- Le taux nul des anti-streptolysines O,

constaté à deux reprises, est certainement pathologique chez une enfant soumise à de fréquentes infections rhino-pharyngées, bien qu'on ne puisse fixer pratiquement un taux normal aux anti-streptolysines sériques (I90).

Les membres de la famille ont des taux mesurables de ces anti-streptolysines, taux qui n'atteignent pas des chiffres pathologiquement élevés.

- De même, l'absence d'anticorps anti-pneumococciques,

pour 5 types très courants, paraît un phénomène très anormal lorsqu'on le confronte avec la fréquence des infections respiratoires chez cette enfant.

- L'étude de l'antitoxine diphtérique

nous a fait faire une constatation fort singulière. L'enfant avait été vaccinée à l'âge de 3 ans, avant les premières manifestations de sa maladie, avec une injection de rappel un an plus tard. Dix ans après cette primo-vaccination, son sérum contenait un taux d'antitoxine suffisant pour la protéger et qui peut être considéré comme normal après ce délai. (Ce taux d'antitoxine ne peut être attribué qu'à la stimulation antigénique par l'anatoxine, puisque l'enfant n'a pas eu la diphtérie).

Mais l'injection de rappel de vaccin anti-diphtérique et anti-tétanique, qui fut faite à l'âge de I3 ans, n'entraina aucune augmentation de ce taux d'antitoxine. Celui-ci se maintint au même chiffre à deux reprises: I2 jours et I8 mois après cette injection de rappel.

Ainsi, l'existence d'un taux d'antitoxine normal lors du premier dosage prouve qu'à 3 ans la stimulation

antigénique par la vaccination a entrainé une réponse normale. A cet âge, le processus de synthèse des anticorps était intact. Dix ans plus tard, la stimulation par l'injection de rappel est restée sans réponse. Mais cet organisme, qui avait perdu son aptitude première à réagir à une stimulation, avait néanmoins maintenu en activité normale le mécanisme formateur d'anticorps tel que la primo-vaccination l'avait induit. Ce fait remarquable pourrait s'expliquer par la théorie de BURNET et FENNER, qui admet que le système formateur d'anticorps, une fois mis en route, peut se maintenir longtemps en l'absence d'antigène, du fait de la transmission héréditaire d'un système enzymatique cellulaire particulier, induit par l'antigène.

- L'antitoxine tétanique -

Dix-huit mois après la seconde injection de rappel, elle était à un niveau trop bas pour assurer une protection. Malgré le long délai entre les deux injections de rappel, la seconde injection aurait du entrainer une ascension du taux d'antitoxine à un niveau suffisant pour qu'une protection persiste encore après I8 mois. Il est logique de penser que, comme pour l'antitoxine diphtérique, l'injection de rappel d'anatoxine tétanique de I96I est restée sans réponse et que les taux mesurés sont dus à la vaccination initiale.

- Les taux des agglutinines typhiques et para-typhiques

ont été étudiés au cours de la vaccination T.A.B. (I semaine après la deuxième injection)et I0 mois après la fin des injections . Dès le début de la vaccination, une ascension importante des agglutinines anti-H s'est produite, tant pour le bacille d'EBERTH que pour les Salmonelles paratyphiques. L'augmentation des agglutinines anti-O était alors très faible. Dix mois plus tard, le séro-diagnostic typho-paratyphique était redevenu entièrement négatif pour

toutes les agglutinines.

Cette réponse dissociée et transitoire au vaccin T.A.B. appelle quelques commentaires. LO SPALLUTO et coll. (86) ont montré, par chromatographie sur D.E.A.E. - cellulose, que les anticorps développés après une immunisation initiale, chez des sujets normaux, prédominaient dans les I9 S gamma-globulines. Chez notre malade, totalement dépourvue de 7 S gamma-globulines, cn peut penser a fortiori, que ses agglutinines anti-H étaient localisées dans la bêta 2 M-globuline. Mais les agglutinines anti-O auraient dû augmenter dans des proportions au moins comparables, sinon supérieures. Cette réaction dissociée est d'autant plus paradoxale que, chez le premier malade dysgammaglobulinémique de ROSEN (3I6), la réponse n'a porté pratiquement que sur les agglutinines somatiques et les taux de celles-ci ont augmenté rapidement. Peut-être, les agglutinines anti-O se sont-elles élevées moins vite que les anticorps anti-H chez notre malade ? C'est la seule explication que l'on puisse avancer.

Alors que le taux de I9 S gamma-globuline de notre enfant restait sensiblement le même, le séro-diagnostic typhique redevint négatif en quelques mois. Ce fait contraste avec la longue persistance d'un taux notable d'antitoxine diphtérique. Chez le premier malade de ROSEN, les taux d'agglutinines diminuèrent rapidement aussi, mais cette diminution fut parallèle à celle de la bêta 2 M-globuline.

Remarquons, sans pouvoir l'expliquer, que le second dysgammaglobulinémique de ROSEN et coll. ne réagit pas du tout au vaccin T.A.B.

c) Les agglutinines naturelles -

- Les iso-hémagglutinines

étaient, à deux reprises, à des taux normaux. Il faut insister sur cette persistance d'une concentration normale, qui s'explique aisément par la conservation de la

bêta 2 M-globuline chez cette fillette.

De même, le second malade de ROSEN avait des iso-hémagglutinines aux titres suivants :

- agglutinine anti-A : I/3.200
- agglutinine anti-B : I/800,

tandis que l'anticorps de FORSSMAN atteignait le taux de I/10.240.

L'agglutinine anti-B du malade d'ISRAEL-ASSELAIN et BURTIN (257) agglutinait, par la même technique que pour notre observation, 337.000 hématies, c'est-à-dire un chiffre bas, mais non effondré.

Par contre, SOOTHILL (332) rapporte que chez les malades dont la bêta 2 M-globuline était conservée, les iso-hémagglutinines pouvaient être normales, ou élevées, ou absentes. L'auteur en conclut que, lorsqu'elle persiste dans le sérum, cette globuline peut être fonctionnellement normale ou fonctionnellement déficiente.

Chez notre malade, peut-on relier la diminution du chiffre des hématies agglutinées aux variations parallèles de la bêta 2 M-globuline ? Il pourrait paraître logique de le penser, mais un grand nombre de dosages seraient nécessaires pour affirmer à coup sûr cette corrélation. Et les constatations de SOOTHILL s'inscrivent peut-être en faux contre cette assertion.

- Les chiffres des <u>anticorps hétérophiles</u>

sont sensiblement normaux, eux aussi. Mais on manque de renseignements précis sur leur localisation globulinique. Leur persistance chez notre malade inciterait à les localiser sur la bêta 2 M-globuline, comme l'anticorps de FORSSMAN.

- Dans la famille de la petite Annie G., le dosage des iso-hémagglutinines

s'établit à des chiffres nettement plus élevés que la moyenne normale. Or, seule la mère a une concentration de bêta 2 M-globuline un peu supérieure à la normale. Ce qui montre la prudence avec laquelle il faut interpréter les corrélations entre la concentration des iso-hémagglutinines et celle de la bêta 2 M-globuline chez Annie.

- Enfin les anticorps hétérophiles

sont normaux chez les membres de cette famille.

d) Au total -

La paralysie immunologique de notre malade est incomplète et il semble que la présence de certains anticorps puisse être attribuée à la conservation d'une concentration au moins normale de bêta 2M-globuline.

Il n'y a pas de carence en anticorps dans la famille de cette fillette, où les concentrations des immuno-globulines ne sont pas abaissées, sauf pour la bêta 2 A-globuline chez ses deux frères.

C- L'ACTIVITE COMPLEMENTAIRE GLOBALE -

Le premier dosage de celle-ci nous a fourni un chiffre abaissé. La fillette n'avait alors aucune infection en évolution, mais une volumineuse adénopathie cervicale, vraisemblablement consécutive à une infection à pyogènes, n'avait pas encore entièrement régressé. Quoiqu'il en soit, deux mois plus tard, l'activité complémentaire de son sérum était revenue à un chiffre sensiblement normal.

Aucun des quatre chainons du complément ne fait partie des immuno-globulines. De plus, KABAT a montré que les gamma-globulines possèdent une activité anti-complémentaire (2I2). Le complément devrait donc être au moins

normal,sinon augmenté, chez les agammaglobulinémiques. C'est ce qu'ont vérifié plusieurs auteurs: GOOD trouve une activité complémentaire normale ou légèrement augmentée chez 6 de ses malades (4 formes congénitales et 2 acquises); ALYANAKIAN (I64) un taux normal chez un garçon de 20 mois; DOMZ (2I2) une valeur à la limite supérieure de la normale chez une femme adulte; ROSECAN (3I4) un chiffre augmenté chez un homme adulte.

Par contre le complément a été trouvé abaissé, comme dans notre observation, par BRUCKEL (I82), dont le malade avait un déficit important de tous les chainons; par SLAVIN (330) chez un homme adulte, dont la maladie avait débuté dans l'enfance; KURTZ, cité par DOMZ, a trouvé des chiffres légèrement abaissés chez des enfants agammaglobulinémiques.

- Les sérums des membres de la famille de notre malade avaient une activité complémentaire normale, sauf pour le frère ainé, dont le chiffre était abaissé sans qu'une infection en évolution vint expliquer cette consommation du complément. Mais un nouveau dosage après 2 mois montrait que le complément était redevenu normal chez lui.

D- LES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES -

Les numérations globulaires et les formules sanguines répétées au cours des hospitalisations d'Annie G. montrent:

- qu'elle n'a jamais présenté d'anémie,
- que son chiffre de leucocytes est toujours resté à un niveau satisfaisant,
- qu'elle n'a jamais eu de neutropénie, ni de lymphopénie.
- Par contre, il n'y a pas eu d'hyperleucocytose neutrophile lors des infections;

- il a été constaté une fois une thrombopénie.

La vitesse de sédimentation ne s'est pratiquement jamais accélérée au cours des infections.

La crase sanguine était sensiblement normale en ce qui concerne le complexe prothrombique, la consommation de prothrombine et la rétraction du caillot. Mais la fibrinolyse n'a pas été testée.

Les modifications hématologiques ont été fort étudiées chez les agammaglobulinémiques. Elles sont de plusieurs types.

- Une neutropénie est souvent rencontrée, chez l'enfant et chez l'adulte. Le chiffre des polynucléaires neutrophiles peut être inférieur à I.000 par mm^3, ou même voisin de 0, comme GOOD l'a observé. Cette neutropénie s'accompagne d'une pauvreté de la moelle sternale en éléments de la lignée granulocytaire. Son évolution est variable; elle peut être:
  - transitoire,
  - permanente,
  - ou cyclique, éventualité qui n'est pas exceptionnelle (278 bis).

Les cycles neutropéniques sont souvent déclenchés par une infection, mais ils peuvent être spontanés.

La neutropénie peut être associée à une anémie de type hémolytique, et parfois à une thrombopénie. Ces troubles, lorsqu'ils surviennent chez un malade porteur d'une splénomégalie, sont attribués à un hypersplénisme. Un tel hypersplénisme se verrait dans 50 % des cas avec splénomégalie, pour GROSS (252). Une splénectomie, pratiquée dans un certain nombre de cas, a pu améliorer ces signes hématologiques, mais est restée sans effet sur le déficit en gammaglobulines.

- Dans d'autres observations, le signe hématologique majeur était une lymphopénie, en particulier chez les malades de YOUNG (356) (3 hommes adultes); lymphopénie qui a fait discuter les rapports de ces cas avec la lymphocytophtisie essentielle.

Beaucoup plus rarement on a rapporté:

- une éosinopénie (GOOD -I58), chez un homme de 58 ans; les éosinophiles manquaient absolument, tant dans le sang circulant que dans la moelle; ce malade avait une tumeur thymique bénigne;
- une anémie mégaloblastique, qui, chez le malade de CROWDER (205), un homme de 42 ans, accompagnait une leucopénie avec lymphocytose relative et une thrombopénie. La rate était hypertrophiée. Le traitement par la vitamine B I2 corrigea tous les troubles hématologiques. Deux cas analogues ont été décrits, par LEWIS (280) et par KLAYMAN (cité par CROWDER).

Enfin un assez grand nombre d'auteurs soulignent que les infections aiguës n'entrainent pas d'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Ce fait est sans doute à rapprocher des poussées neutropéniques déclenchées par une infection et pourrait n'être qu'un aspect mineur de cette neutropénie.

Bien qu'une élévation de la vitesse de sédimentation puisse se voir chez les agammaglobulinémiques au cours d'une affection aiguë (GOOD), beaucoup d'auteurs ont noté que ces malades ne répondent pas, en général, à une infection par une élévation de la vitesse de sédimentation. La plupart des agammaglobulinémiques ne présentent cette hypo-réactivité que sporadiquement, mais certains l'ont à chaque infection,montrant ainsi une incapacité permanente

de réponse. L'accélération de la vitesse de sédimentation a été attribuée principalement à l'élévation du fibrinogène et des alpha-globulines (STERN et REINER), bien que l'augmentation de l'une quelconque des fractions globuliniques puisse, occasionnellement, élever considérablement la vitesse de sédimentation (MALMROS et BLIX).

Effectivement, le malade de CROWDER (205) avait, pendant une infection aiguë, un fibrinogène à 2,25 g/litre alors que sa sédimentation était à 0 mm; cette protéine atteignait 3,25 g/litre alors que la sédimentation était à 2 mm à la première heure. Par contre, le fibrinogène n'a pas été dosé dans d'autres observations analogues.

Enfin DOMZ et DICKSON rapportent que la transfusion du sang d'un agammaglobulinémique à un malade atteint de myélome multiple entraina une chute brutale de sa vitesse de sédimentation, qui remonta ensuite par transfusion de sang normal.

Quoiqu'il en soit, les raisons de cette stabilité de la vitesse de sédimentation chez les agammaglobulinémiques restent obscures.

L'existence de troubles de la crase sanguine chez des agammaglobulinémiques a été signalée par CORBEEL et coll. (203). Le premier de leurs malades, un garçon de I6 mois, avait des hémorragies cutanéo-muqueuses, des ecchymoses, des hématomes aux points d'injections. Biologiquement:

- le temps de coagulation était normal,
- le temps de saignement très allongé,
- le signe du lacet très positif,
- le temps de QUICK normal,
- la consommation de prothrombine réduite,
- la fibrinolyse exagérée.

Les auteurs ont attribué ces troubles à une atteinte vasculaire et suggéré l'existence concomitante possible

d'un trouble du premier temps de la coagulation, peut-être par suite de la présence d'un anti-coagulant circulant, agissant surtout contre la globuline anti-hémophilique A. Ces anomalies disparurent plusieurs semaines après le début du traitement substitutif par les gamma-globulines. Remarquons que l'addition au sang du malade d'une goutte d'une préparation de gamma-globulines purifiées corrigeait le trouble. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la globuline anti-hémophilique A se trouve partiellement dans la fraction II de COHN, avec les gamma-globulines.

Outre ce premier cas, les mêmes auteurs ont observé une exagération isolée de la fibrinolyse chez deux autres garçons agammaglobulinémiques congénitaux. Ils en ont proposé l'explication suivante: il y aurait un déficit en anti-fibrinolysines, qui sont des anticorps, localisés dans les gamma-globulines et produits par l'organisme contre des fibrinokinases d'origine microbienne, telles que la streptokinase.

A notre connaissance, de tels troubles de la crase sanguine n'ont jamais été rapportés par d'autres auteurs. Et GOOD a obtenu des résultats normaux pour tous les tests de coagulation pratiqués chez 8 de ses malades (6 formes congénitales et 2 formes acquises).

E- LES GROUPES ERYTHROCYTAIRES ET SERIQUES -

Nous avons précisé les groupes érythrocytaires de notre malade et des membres de sa famille. Comme ELPHINSTONE et coll. (2I4), nous n'avons découvert aucun lien génétique entre eux et l'agammaglobulinémie.

Par contre, on pouvait rechercher une relation entre les anomalies protéiques constatées et les groupes sériques du système Gm.

Tous les groupes sériques de cette famille - dont chacun des membres a, dans son sérum, des anomalies mineures

ou majeures des immuno-globulines - sont identiques, sauf pour le groupe Gm (b) d'Annie.

Annie G. appartient, comme ses frères aux groupes Gm (a-) et Gm (x-), ce qui est logique puisqu'il en est de même chez les deux parents. Par contre elle s'écarte des autres membres de sa famille en ce qui concerne le groupe Gm (b); ils sont tous Gm (b+) alors qu'elle paraît Gm (b-). Cette discordance est génétiquement impossible puisque le père et la mère sont tous deux Gm (b+); mais on peut lui trouver une explication satisfaisante:

En effet, les individus qui présentent un déficit très marqué en gamma-globulines sont incapables d'inhiber le sérum anti Gm (a) (GRUBB -65); de ce fait leur type réel est impossible à établir et ils sont faussement classés comme Gm (a-). Il est évident qu'il en est de même pour le groupe Gm (b) et qu'Annie G... appartient génétiquement, comme ses parents, et malgré les apparences,au groupe Gm (b+).

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre III

L A P L A C E N O S O L O G I Q U E

Il va de soi que notre observation n'entre pas dans le cadre d'une hypo-gammaglobulinémie secondaire, ni, bien évidemment, d'une hypo-gammaglobulinémie transitoire ou d'une lymphocytophtisie essentielle du nourrisson.

Par contre, l'hésitation est permise entre une agammaglobulinémie acquise idiopathique et une forme congénitale.

Parmi les critères de différenciation:

L'âge du début

plaide pour la nature congénitale. La sensibilité aux infections s'est dévoilée chez notre malade vers 4 ans.

L'existence de végétations adénoïdes et d'adénopathies

semblerait être un argument contre la nature congénitale de ce cas, puisque l'aplasie des formations lymphoïdes est classique dans les agammaglobulinémies congénitales. Or, notre malade a subi, à 4 ans, une adénoïdectomie et une amygdalectomie et nous avons vu se développer chez elle une volumineuse adénopathie cervicale.

De même, une splénomégalie

a été signalée dès l'âge de 5 ans chez notre petite malade et, à l'âge de I3 ans, la rate débordait le rebord costal de 4 travers de doigt. Si l'on se rappelle que l'hypertrophie splénique est une des caractéristiques cliniques majeures de l'agammaglobulinémie dite acquise, on pourrait être tenté, sur cet argument, de classer notre cas parmi les formes acquises.

En réalité, une splénomégalie a été constatée dans un certain nombre de cas d'agammaglobulinémies congénitales apparemment authentiques. Ce sont les observations publiées par:

- CITRON (I97), concernant une fillette de I5 ans, chez qui les infections à répétition débutèrent à l'âge de 2 ans. C'est à I2 ans, soit I0 ans plus tard, que l'on découvre une splénomégalie, dépassant l'ombilic, associée à une hépatomégalie et à quelques adénopathies cervicales. Le diagnostic d'agammaglobulinémie est fait à l'âge de I4 ans, par l'électrophorèse. La rate a encore augmenté de volume pendant ces deux années. A deux reprises, une infection pulmonaire aiguë n'entraine pas d'hyper-leucocytose, tandis qu'après splénectomie la leucocytose s'accroit lors d'une méningite aiguë à pneumocoques et d'une infection pulmonaire. L'enfant mourra à I6 ans d'une méningite à bacille de PFEIFFER;

- WALLENBORN (I6I) a étudié une fillette de 8 ans qui souffrait d'infections respiratoires répétées depuis l'âge de 2 ans. La grosse rate est palpée pour la première fois 5 ans après le début, à 7 ans. L'agammaglobulinémie est affirmée à l'âge de 8 ans, alors que la splénomégalie persiste. Pendant un épisode de bronchite aiguë, le chiffre des leucocytes n'est que de 3.000/mm^3. L'observation ne fournit pas de renseignements sur l'évolution ultérieure de l'hypertrophie splénique.

- TRAGGIS (34I) a rapporté, lui aussi, le cas d'une fillette de 5 ans et demi, dont les infections répétées des voies respiratoires avaient commencé à I an. Cette enfant a été hospitalisée à plusieurs reprises, si bien que l'on peut être à peu près certain de la date d'apparition de sa splénomégalie: 5 ans et demi après le début, à l'âge de 6 ans et demi. Le diagnostic d'agammaglobulinémie avait été porté un an auparavant. Le foie était gros. Il existait une leucopénie et une anémie hémolytique. Une splénectomie est envisagée, mais l'enfant meurt des suites d'une antrotomie.

- HENLEY (I60) a rendu compte de 2 observations d'agammaglobulinémie congénitale chez deux frères, dont l'un avait une splénomégalie qui fut découverte en même temps que l'on faisait le diagnostic d'agammaglobulinémie, à l'âge de 6 ans. Le début des troubles remontait à l'âge de 3 mois. Il y avait peu de modifications hématologiques, sauf une neutropénie extrême, transitoire, pendant une otite. La rate revint à la normale en quelques mois, pendant que l'enfant recevait un traitement par les gamma-globulines, à une dose moyenne (I00 ml/kg toutes les 6 semaines).

- Chez le premier des dysgammaglobulinémiques publiés par ROSEN et coll. (3I6), les auteurs ont vu apparaître l'hypertrophie de la rate, associée à une hépatomégalie, à l'âge de I4 ans, 5 ans après le diagnostic. Les infections répétées remontaient à la première enfance. Il existait une anémie avec réticulocytose et une thrombopénie, qui disparurent après la splénectomie.

- MARTIN C.M. et coll. (95) ont étudié la distribution dans l'organisme des gamma-globulines injectées chez 4 de leurs malades. Parmi ceux-ci, un garçon de I3 ans présentait une agammaglobulinémie congénitale, dont les premières manifestations remontaient à l'âge de I8 mois. Cet enfant avait une grosse rate et un gros foie. Mais les auteurs ne donnent pas d'autre renseignement (ni sur la date

d'apparition, ni sur les signes associés, ni sur l'évolution).

- BREM et MORTON (I80) ont publié plusieurs cas d'hypogammaglobulinémie primitive ou secondaire. Leur cas n° 2 est un garçon de I7 ans qui présente une agammaglobulinémie certaine et chez qui on découvrit une grosse rate 2 ans après le début des infections multiples. Mais ce début s'est placé à l'âge de I0 ans et ce cas est donc à la limite de l'âge de début de la forme congénitale, admis par BARANDUN. Le cas n°3 des mêmes auteurs concerne un homme de 28 ans, dont la maladie a débuté à 6 ans. Mais s'il présentait bien une splénomégalie, celle-ci s'associait à une cirrhose hépatique, vraisemblablement post-ictérique, et ce cas ne peut être retenu.

- PEARCE et PERINPANAYAGAM (304) ont publié le cas d'une petite fille de 3 ans et demi, dont les premières manifestations de la maladie remontaient à l'âge de 8 mois; le diagnostic d'agammaglobulinémie n'est fait qu'à l'âge de 3 ans. Les auteurs font état d'une splénomégalie chez cette enfant. Mais celle-ci est très modérée (débordant le rebord costal d'un travers de doigt) et surtout elle a été perçue dès le début des troubles. C'est pourquoi il nous semble, comme les auteurs eux-mêmes le soulignent, que ce cas ne peut entrer dans le cadre des splénomégalies survenant au cours de l'évolution d'une agammaglobulinémie congénitale.

- GOOD et ZAK (I58) en étudiant les anomalies hématologiques des agammaglobulinémies, signalent qu'un de leurs malades avait une neutropénie persistante marquée qui a conduit à une splénectomie à l'âge de II mois. Ces auteurs ne précisent pas si cette rate était hypertrophiée, mais il est logique de le penser. Cependant, ici aussi, cette splénomégalie a été sans doute très précoce et ce cas, même si l'on admet la réalité de la splénomégalie, n'est pas absolument démonstratif.

- Enfin TRAGGIS cite deux observations, publiées par

FIRKIN et BLACKBURN (2I7) d'agammaglobulinémie congénitale avec splénomégalie, survenues chez deux garçons, l'un âgé de 3 ans et demi, l'autre de 6 semaines. N'ayant pu étudier le compte-rendu de ces observations, il ne nous est pas possible de les inclure avec certitude dans les cas que nous récapitulons ici. Il faut remarquer toutefois que le diagnostic d'agammaglobulinémie est impossible à porter à l'âge de 6 semaines, ce qui semble éliminer le second cas de ces auteurs.

Au total, sur ces I2 cas, 7 peuvent être retenus. Ces 7 cas comprennent:

- 4 garçons, chez qui la nature congénitale de l'agammaglobulinémie ne prête pas à discussion;
- et 3 filles, dont nous considérons la maladie comme congénitale, du fait de la date précoce de son début, et du fait de l'existence, dans le cas de CITRON, d'une hyper-gammaglobulinémie chez la mère de la malade.

Pour 6 de ces cas, la splénomégalie a été découverte plusieurs années après le début des manifestations cliniques. Pour 2 de ceux-ci (I garçon, I fille), la date d'apparition de l'hypertrophie splénique peut être précisée en toute certitude et se place I2 ans et 6 ans et demi après le début de la maladie.

Ces 7 cas ont été colligés parmi 72 cas d'agammaglobulinémie congénitale retrouvés dans la littérature, ce qui représente une proportion de 9,7 %, (ou de 6,I %, si l'on ne tient compte que des cas masculins, au nombre de 65).

La signification pathologique de cette splénomégalie mérite d'être discutée. Histologiquement, l'hypertrophie splénique est due à l'hyperplasie des cellules réticulaires qui vient s'associer à l'aplasie lympho-plasmocyteire. Cette hyperplasie a été notée dans toutes les rates

hypertrophiées des agammaglobulinémiques adultes étudiées histologiquement. Elle se retrouve aussi dans les observations de splénomégalie au cours d'une agammaglobulinémie congénitale, que nous venons de rappeler. Par exemple, chez le malade de ROSEN, qui subit une splénectomie.

Dès les premières années de description de la maladie, certains auteurs, comme PRASAD et KOZA (310), GRANT et WALLACE (251) en 1954, BREM et MORTON (180) en 1955, de nouveau PRASAD et coll. (311) en 1957, ont pensé que les infections répétées entrainaient, chez ces malades, une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial.

GOOD, puis BENACERAFF (174) ont montré que les stimulations antigéniques déclenchent une hyperplasie des cellules réticulaires. VESIN et CATTAN (346,345) ont repris récemment le problème et clairement démontré que l'introduction dans l'organisme, de façon répétée et prolongée, d'antigènes microbiens, que ne viennent pas neutraliser les anticorps circulants, stimule le tissu réticulo-endothélial. On comprend que la splénomégalie puisse ainsi apparaître secondairement, alors que l'hypo-gammaglobulinémie s'est établie depuis des mois ou des années. Qu'il s'agisse d'une agammaglobulinémie congénitale ou d'une forme acquise, c'est le même processus physio-pathologique qui est en cause. Il n'est pas étonnant que la splénomégalie, reflet de cette stimulation, soit plus fréquemment observée dans les agammaglobulinémies de l'adulte; chez lui, les récurrences infectieuses ont pu s'exercer pendant de nombreuses années, alors que, dans la forme congénitale, il s'agit de malades observés dans le jeune âge et chez lesquels le processus hyperplasique n'a pu encore se développer.

Mais cette hyperplasie des cellules réticulaires ne reste pas limitée à la rate. Il s'agit d'une hyperplasie diffuse du système réticulo-endothélial, qui, associée dans tous les cas à l'aplasie lympho-plasmocytaire, intéresse, outre la rate, les ganglions lymphatiques, le tissu

lymphoïde de l'anneau de WALDEYER, le thymus. C'est sans doute ainsi que s'expliquent un certain nombre des six " tumeurs thymiques ", associées à une agammaglobulinémie, qui ont été décrites (GAFNI -227). En effet, cette hyperplasie réticulo-endothéliale est parfois très intense et a pu en imposer, à tort, à des histologistes avertis, pour une réticulose bénigne (sarcoïdose -294), ou même pour une affection maligne (réticulo-sarcome, lymphome malin (I80), maladie de HODGKIN).

Les données génétiques -

L'existence d'une grosse rate et d'adénopathies ne peut donc constituer un critère clinique valable de distinction entre la forme congénitale et la forme acquise. C'est en définitive aux données génétiques qu'il appartient de trancher le problème nosologique de notre cas. En ce domaine notre observation nous fournit deux données, à première vue divergentes, l'une tirée du sexe de la malade, l'autre de l'étude de sa famille.

Annie G. est une fillette; elle ne présente aucune anomalie morphologique des organes sexuels. La détermination de son sexe chromatinien, évidemment positif, n'a été faite que par souci de compléter l'étude de cette observation. Or, classiquement, l'agammaglobulinémie congénitale se voit dans la quasi-totalité des cas chez les garçons; il s'agirait d'une tare récessive liée au sexe.

Cependant un certain nombre d'agammaglobulinémies congénitales indiscutables ont été rapportées dans le sexe féminin. Ce sont tout d'abord les cas de CITRON, PEARCE, WALLENBORN, TRAGGIS, dont nous avons rendu compte à propos des formes congénitales avec splénomégalie. A ces quatre cas, l'étude de la littérature vient en ajouter d'autres:

- CORBEEL et coll. (203) ont rapporté, en I954, le cas d'une fillette de I2 ans, qui, à l'âge de 3 ans, vit s'installer, après une coqueluche, une série d'infections

rhino-pharyngées et broncho-pulmonaires, entrainant un gros retard staturo-pondéral. C'est à II ans que l'on découvrit l'agammaglobulinémie; le taux des gamma-globulines était de 650 mg/litre. Il n'y avait ni gros foie, ni grosse rate, ni adénopathies. Il existait une leucopénie, même pendant les infections, mais le pourcentage des polynucléaires était normal. La vaccination T.A.B. déclencha l'apparition d'un certain taux (I/256) d'anticorps anti-paratyphiques B. Il semble donc que la carence en anticorps n'ait pas été absolument complète. Cette enfant n'a pas eu d'immuno-électrophorèse et l'on ne peut savoir quel était le taux de ses bêta 2 A- et bêta 2 M-globulines. Le traitement par les gamma-globulines eut un excellent effet pendant un an.

- C'est une enfant de I3 mois que DELAITRE et FONTY (206) ont pu étudier. Les infections avaient débuté dès les premiers jours de sa vie, intéressant les voies respiratoires et les téguments. L'électrophorèse sur papier montrait une absence totale de gamma-globulines, à I3 mois, en Juin I954, tandis que le test de KUNKEL au zinc n'était positif qu'à I unité. Des immuno-électrophorèses, faites en Février I955 et Février I956, démontraient un abaissement parallèle des trois immuno-globulines, tandis que les électrophorèses ne découvraient toujours pas de gamma-globulines. L'enfant mourut à l'âge de 3 ans malgré un traitement bien conduit.

- CIVIN et SANDBERG (I98) ont pu observer une fillette de I0 ans. Les infections apparurent chez elle à l'âge de 4 ans. A 8 ans, une dilatation des bronches fut découverte. C'est l'année suivante qu'une électrophorèse montra une absence totale de gamma-globulines. Mais aucun dosage immunochimique de celles-ci ne put être pratiqué. L'enfant devait mourir l'année suivante d'un abcès du cerveau, alors que l'électrophorèse ne découvrait toujours aucune trace de gamma-globulines.

- Enfin parmi les neuf malades que GRABAR, BURTIN et SELIGMANN (250) étudièrent par immuno-électrophorèse, il y avait une fillette. Mais l'article ne fournit pas de renseignements cliniques sur cette malade. D'autre part, TRAGGIS, récapitulant les cas publiés d'agammaglobulinémie congénitale chez des filles, signale le cas de VAN GELDER (343), où des infections cutanées étaient apparues à l'âge de 6 mois et demi. Le diagnostic d'agammaglobulinémie fut porté à 2 ans et demi.

Au total, parmi les 72 cas d'agammaglobulinémie congénitale dont nous avons pu étudier les observations, il nous a été possible d'en retenir 7 chez des sujets du sexe féminin, auxquels les deux derniers cas que nous venons de citer peuvent très vraisemblablement s'ajouter. La proportion en est de I2,5 %, si l'on prend en considération les 9 cas. Elle n'est que de 9,7 % si l'on ne tient compte que des 7 cas absolument certains.

Cette proportion est assez comparable à celle que fournit la récapitulation des malades suivis dans l'enquête du Medical Research Council de Grande-Bretagne. En effet 50 enfants de moins de I4 ans avaient été étudiés en Septembre I96I (336); sur ces 50 enfants il y avait 9 filles, soit I8 % des cas. Les critères de diagnostic de cette enquête sont très précis. Les gamma-globulines sont dosées immunochimiquement selon des méthodes standardisées; leur taux doit être inférieur à 2 g/l. tandis que chez les enfants de moins d'un an ce taux doit être inférieur à I g/l. D'autre part les hypo-gammaglobulinémies secondaires sont éliminées du cadre de cette enquête. Quoique le détail des observations n'ait pas été publié, il est vraisemblable que la plupart des 9 cas féminins de cette enquête sont d'authentiques agammaglobulinémies congénitales. A cette proportion de I8 % des cas sélectionnés selon des critères précis, il convient d'opposer l'opinion de GITLIN et JANEWAY qui, en I956 (236),

" n'avaient posé le diagnostic d'agammaglobulinémie congénitale chez aucune des filles qu'ils avaient examinées ". Ces auteurs exigent un taux de gamma-globulines inférieur à I,50 g/l., ce qui est très voisin des chiffres de l'enquête britannique.

Par contre, d'autres cas, qui sont cités par certains auteurs comme exemples d'agammaglobulinémie congénitale chez une fille ne peuvent, à notre sens, être admis comme tels en toute certitude. Parfois c'est parce que l'observation ne comporte pas de dosage précis des gamma-globulines, ou d'étude des anticorps. C'est le cas de la malade d'ARNAUD-BATTANDIER (I67) âgée de I6 mois, chez qui à l'occasion d'une infection pulmonaire, une électrophorèse a découvert 5,I % de gamma-globulines seulement, pour un chiffre total de protides de 54 g/l. Ce fait n'est pas un argument suffisant pour conclure au diagnostic d'agammaglobulinémie.

Ailleurs, les observations concernent de très jeunes enfants, comme celle de BERNHEIM et coll. (I76). Une enfant souffrant d'infections répétées n'avait pas de gamma-globulines à l'électrophorèse à 2 mois et à 4 mois, mais à 7 mois il y en avait 7 %, peu de temps, il est vrai, après une injection de gamma-globulines. La possibilité qu'il se soit agi d'une hypo-gammaglobulinémie transitoire du nourrisson ne peut être écartée. Il en est de même pour les observations de CATAT-PONCELET (I93) concernant une enfant de 6 mois, et celle de ALLIMANT et coll. (I63), dont la malade avait 7 mois. Dans ce dernier cas l'agammaglobulinémie congénitale est cependant assez probable, mais un recul plus grand serait nécessaire.

Ainsi, comme l'âge de début, la présence de végétations adénoïdes et d'adénopathies et la splénomégalie, l'argument tiré du sexe de notre malade n'est pas décisif quant à la nosologie. Il doit s'effacer devant les stigmates biologiques constatés chez certains membres de la famille, comme nous allons tenter de le démontrer dans le chapitre suivant.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre IV

LES CONSIDERATIONS GENETIQUES

Les anomalies biologiques retrouvées chez certains membres de la famille de notre malade nous ont fait conclure qu'il s'agissait d'une agammaglobulinémie génétiquement déterminée.

De cette origine génétique, nous voulons pour preuve les anomalies protéiques constatées chez les deux frères. En effet, les anomalies de certaines fractions globuliniques, notées chez les parents et la soeur d'Annie, ne constituent pas un argument formel en faveur de la détermination génétique de notre cas. D'une part, à l'immuno-électrophorèse, le trait correspondant à ces globulines existe et, dans ce cas, cette technique, non réellement quantitative, n'a pas de valeur absolue. D'autre part, on ne peut affirmer en toute certitude qu'un facteur non génétique n'est pas à l'origine de ces variations. Par contre, à l'âge des deux frères d'Annie, l'absence de la bêta 2 A-globuline, observée aussi bien en immuno-électrophorèse qu'en micro-immuno-électrophorèse, est formellement pathologique; et cette électivité du déficit globulinique est très caractéristique d'un déterminisme génétique.

S'il est permis de ne pas hésiter sur ce point, le mode de transmission prête au contraire à discussion.

S'agit-il d'une hérédité récessive liée au sexe, comme on l'admet classiquement pour l'agammaglobulinémie congénitale ? Ce n'est pas inconcevable, bien qu'il s'agisse ici d'une fille, et non pas d'un garçon comme c'est la règle.

Dans cette interprétation, comme l'indique la figure n°2, les deux parents seraient porteurs de la tare, cliniquement indemnes, mais biologiquement atteints. La transmission à leur descendance s'exprimerait chez Annie, doublement tarée, par des anomalies à la fois cliniques et biologiques; et chez les autres enfants, seulement par une anomalie biologique: absence de la bêta 2 A-globuline chez les deux frères, augmentation de la bêta 2 M-globuline chez la jeune soeur. La constatation d'une absence de la bêta 2 A-globuline chez les deux frères est conforme aux prévisions formulées par HEREMANS en I960; il considérait comme assez probables, dans les familles d'agammaglobulinémiques, les déficiences asymptomatiques de la bêta 2 A-globuline, correspondant vraisemblablement à des formules hétérozygotes. Ceci, en vertu de la variabilité d'expression des formules hétérozygotes. HEREMANS avait, du reste, lui-même observé de telles déficiences, mais seulement chez des filles.

On se trouverait ainsi devant un cas semblable à celui de la rencontre d'un père hémophile et d'une mère conductrice de l'hémophilie. On sait que cette éventualité exceptionnelle s'est cependant produite. D'ailleurs GITLIN et JANEWAY (236) reconnaissent que ce type de schéma héréditaire (gène récessif lié au chromosome X) rend possible la survenue de la maladie chez une fille.

Cependant, l'hérédité liée au sexe se heurte, dans notre observation, à une objection importante. Il serait étrange qu'une telle hérédité ne s'extériorisât chez aucun des nombreux individus mâles de la famille: le père, ses deux fils et ses six frères sont cliniquement indemnes.

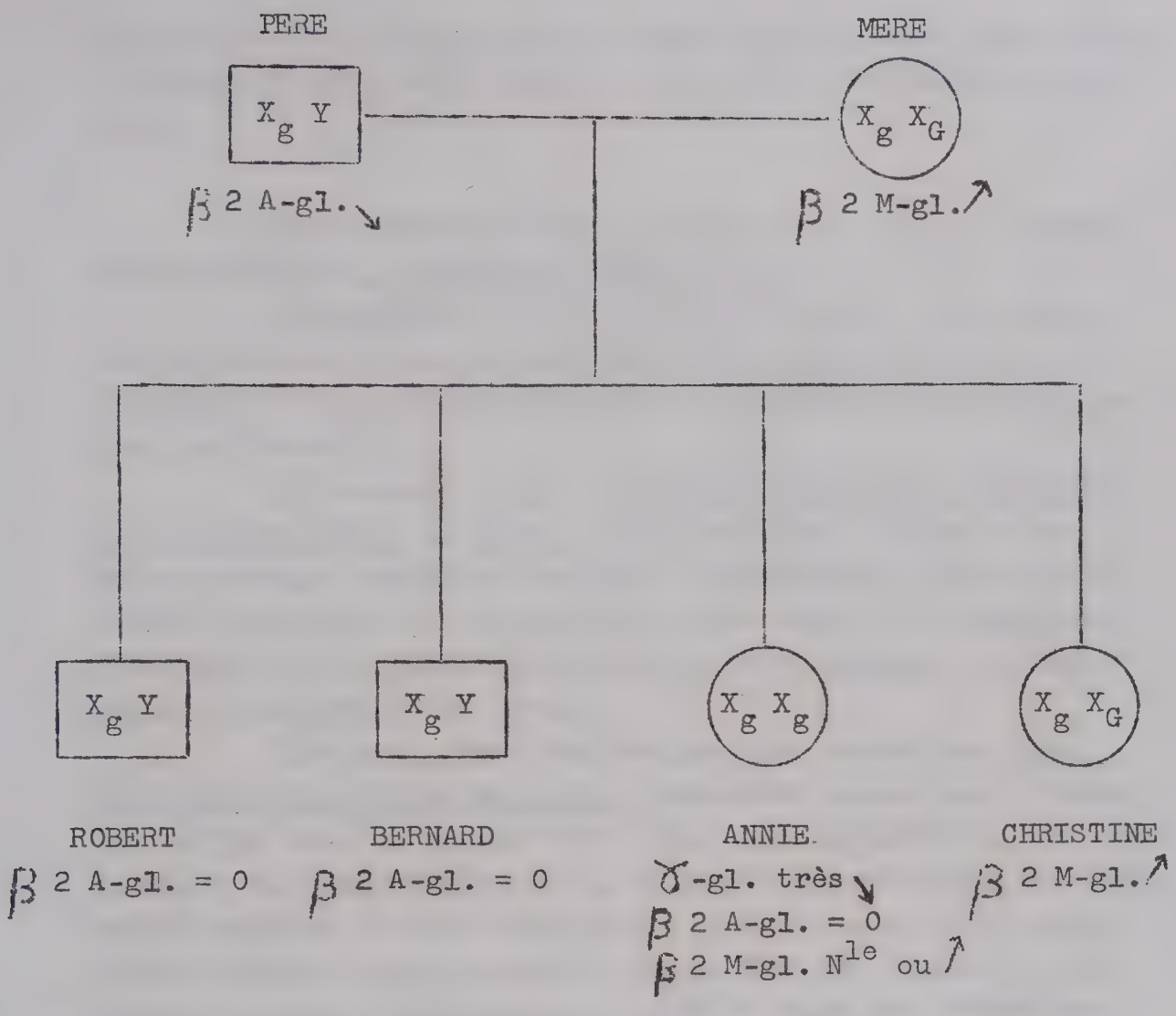
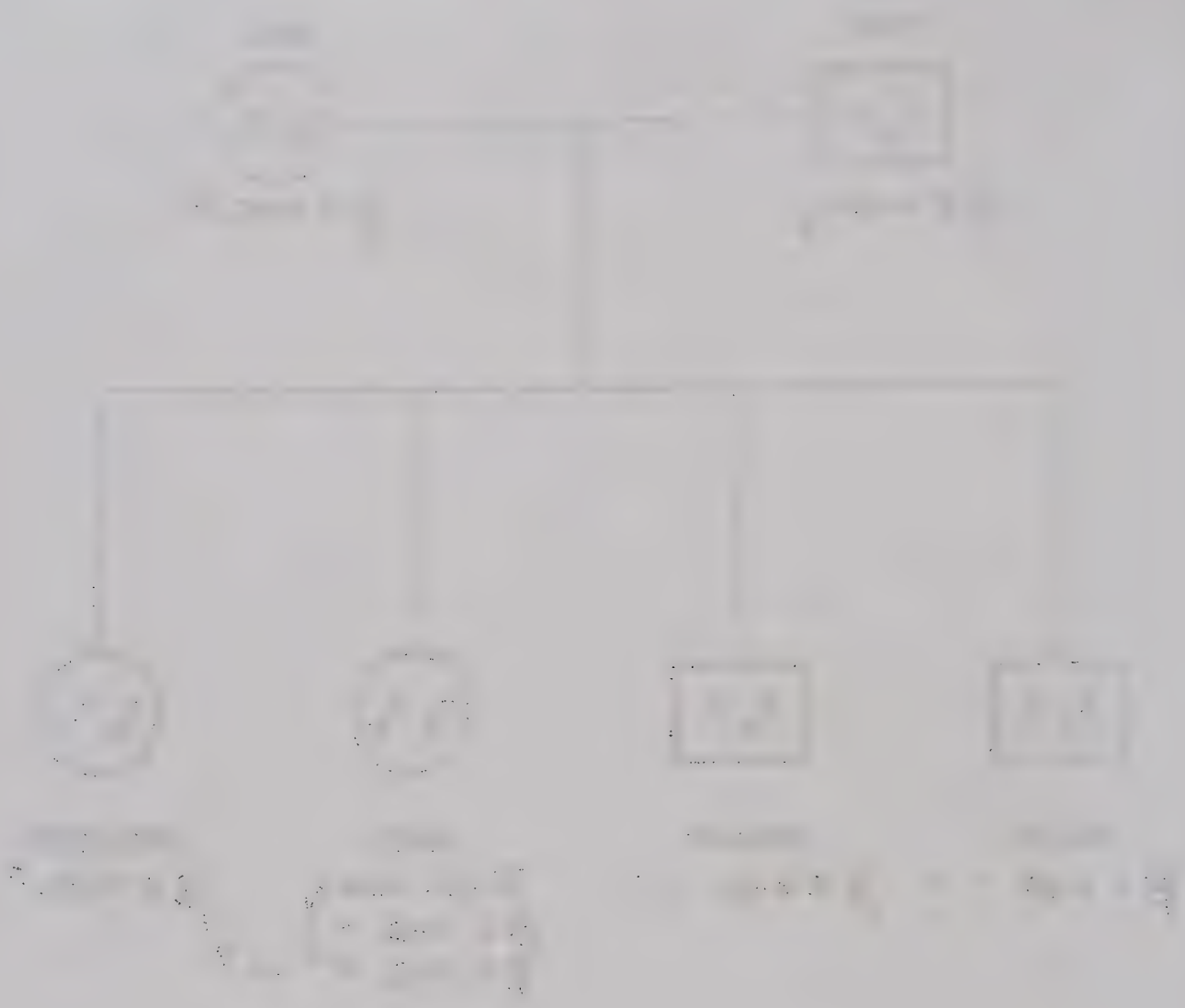


Fig. 2 - TRANSMISSION POSSIBLE DANS LA FAMILLE G..

SELON LE MODE CLASSIQUE

X_G : gène normal conditionnant la synthèse des trois globulines du système Gamma, porté par le chromosome X.

X_g : allèle récessif pathologique.



Cela exigerait, ce qui est peu vraisemblable, que, chez tous, l'absence du gène allélomorphe normal fût compensée par le génome.

Ainsi est-on conduit à envisager un autre déterminisme génétique, l'hérédité autosomique.

L'apparition d'une agammaglobulinémie chez notre malade pourrait être le résultat d'une mutation. Mais ceci amènerait à contester l'existence d'anomalies globuliniques chez les parents.

Il pourrait s'agir d'un hétérozygotisme à manifestations variables, le père, Annie, ses deux frères et sa soeur seraient porteurs d'un gène pathologique qui ne trouverait son expression majeure que chez Annie. Les anomalies globuliniques mineures seraient donc des exemples de dominance incomplète de ce gène.

Pourtant, nous admettrions plus volontiers une hérédité autosomique récessive, transmise comme nous l'avons schématisé dans la figure n°3. Dans cette hypothèse, les deux parents, les deux frères et la soeur de notre malade seraient hétérozygotes, et elle homozygote pour la tare. L'homozygotisme d'Annie esplique qu'elle seule ait des anomalies majeures. Le gène pathologique s'exprime chez les hétérozygotes de la famille par des anomalies de la bêta 2 A-globuline (le père, les deux frères), et, vraisemblablement, de la bêta 2 M-globuline (la mère, la jeune soeur).

Accepter, dans notre cas, une hérédité autosomique, c'est attribuer à l'agammaglobulinémie la possibilité d'une double transmission génétique, d'une part liée au sexe, d'autre part autosomique; cette hypothèse semble valable car on en trouve plusieurs exemples parmi les maladies héréditaires, comme la maladie de HURLER ou certaines myopathies. Cette double transmission peut s'expliquer par une hétérogénéité génétique de la tare; un gène différent serait en cause dans chacun des deux types d'agammaglobulinémie, l'un

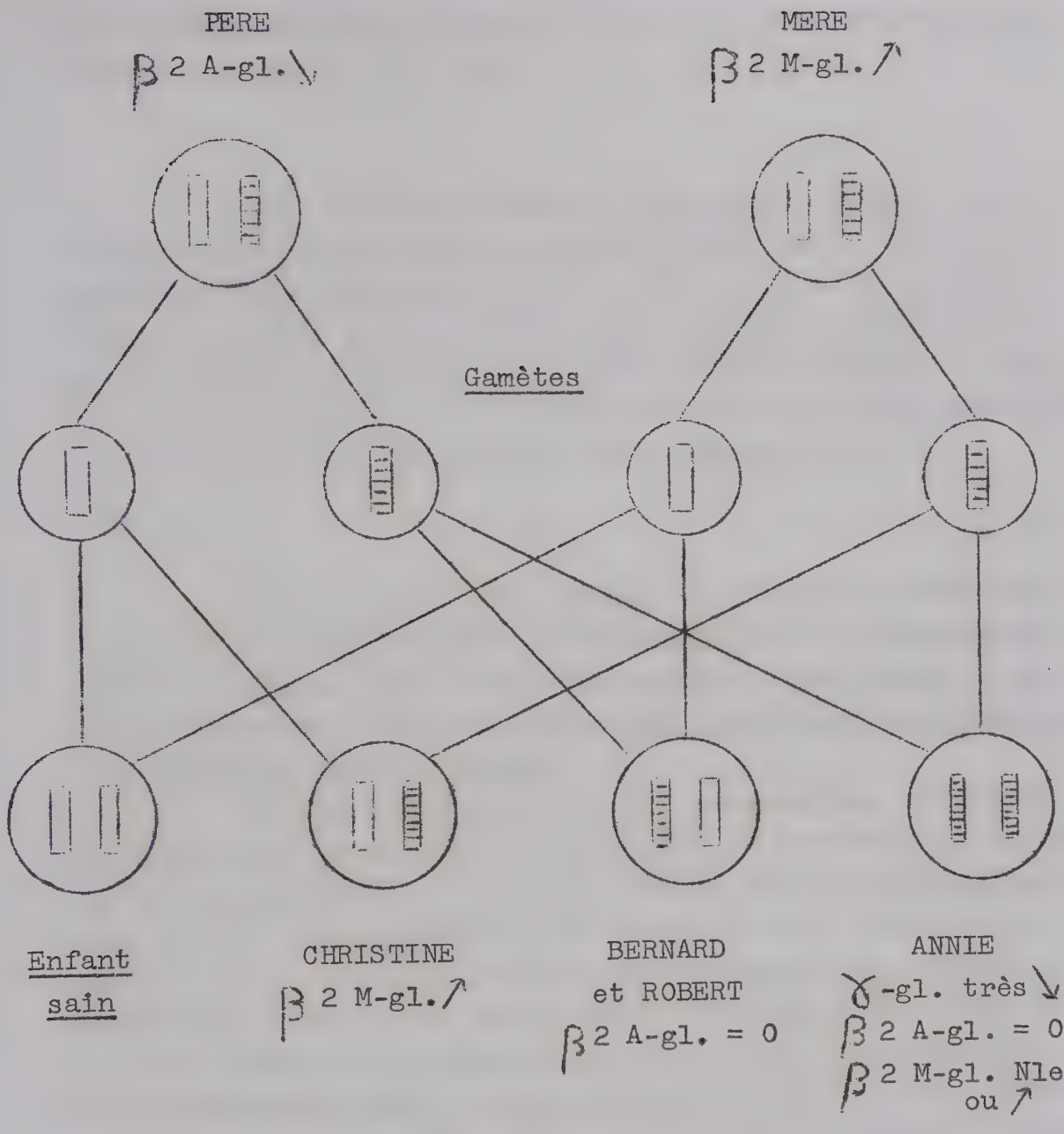


Fig. 3 - TRANSMISSION POSSIBLE DANS LA FAMILLE G..

SELON L'HEREDITE RECESSIVE AUTOSOMIQUE

Chromosome normal.

Chromosome porteur d'un gène pathologique.

à transmission liée au sexe, l'autre à transmission autosomique.

Dans cette discussion, nous avons supposé pour la simplicité de l'exposition et des schémas qu'un seul gène conditionnait l'expression de la tare dans cette famille. Mais la réalité est peut-être plus complexe et plusieurs gènes pathologiques pourraient être en cause. Ainsi s'expliquerait peut-être le fait que les anomalies mineures portent sur l'une ou l'autre des bêta 2-globulines.

Quoiqu'il en soit, cette dissociation génétique entre l'agammaglobulinémie traditionnelle et l'agammaglobulinémie atypique que nous avons observée, nous amène à envisager de ce point de vue le problème des agammaglobulinémies idiopathiques dites acquises.

Il est assez rare que les observations d'agammaglobulinémies considérées comme acquises comportent une étude biologique de la famille du malade; dans un certain nombre de cas cette enquête a été pratiquée et a trouvé chez les parents, cependant cliniquement normaux, des anomalies protéiques. Nous avons relevé dans la littérature trois de ces cas. Dans ces observations, les anomalies consistent, assez paradoxalement, en une augmentation du pic des gammaglobulines à l'électrophorèse et l'étude biologique familiale ne comporte pas d'immuno-électrophorèse, ni de dosage immuno-chimique des gamma-globulines. Si bien qu'on ne possède pas de renseignements sur le taux des bêta 2-globulines. Les observations où l'on retrouve une hyper-gammaglobulinémie chez un ou deux des parents des malades sont celles de:

- CITRON (I97):

- le père, la mère et la soeur d'un homme adulte,

dont l'agammaglobulinémie avait débuté à I9 ans, présentaient une hyper-gammaglobulinémie, dont les taux ne sont pas précisés;

- de même, la mère d'une jeune fille de I4 ans, dont la maladie fut diagnostiquée peu après le début des troubles, avait un taux de gamma-globulines à 20 g/litre. Cependant les gamma-globulines de cette jeune fille se maintenaient entre 2 et 3 g/litre et ce cas ne répond peut-être pas strictement à tous les critères de l'affection.

- ZELMAN et LEWIN (357),

dont le malade âgé de 35 ans, avait vu sa maladie débuter à 25 ans. Ses deux parents avaient un taux élevé de gamma-globulines:

- 2I,I g/litre pour le père,
- I6,9 g/litre pour la mère.

De plus, ce malade était porteur de plusieurs malformations congénitales:

- une inversion des organes abdominaux,
- des malformations osseuses,
- une spina bifida occulta.

Ces anomalies protéiques de parents cliniquement indemnes ont été considérées, dans les trois cas, par les auteurs qui les ont rapportées, comme dépendant de facteurs génétiques. Cela amènerait à penser que certains cas d'agammaglobulinémies idiopathiques dites acquises seraient déterminés génétiquement comme l'est la forme congénitale. Il y aurait donc deux variétés d'agammaglobulinémie idiopathique génétiquement déterminée:

- l'une traditionnellement congénitale, transmise selon une hérédité liée au sexe et n'affectant que le garçon,
- l'autre groupant tout ou partie des agammaglobulinémies dites acquises, à transmission autosomique, frappant de ce fait les deux sexes

et à extériorisation plus ou moins différée. L'apparition tardive de la maladie n'est pas en contradiction avec sa détermination génétique; nombre de tares congénitales s'expriment plus ou moins tardivement au cours de la vie.

Cette interprétation demanderait naturellement à être confirmée par une étude systématique da la formule biologique de la famille des malades atteints d'agammaglobulinémie d'apparition tardive. Mais elle permet de résoudre les difficultés qu'ont éprouvées, comme nous, plusieurs auteurs pour classer leur observation dans l'un des deux cadres classiques. Elle explique:

- les cas à début précoce chez des filles,
- la constatation d'anomalies globuliniques familiales dans les agammaglobulinémies acquises.

Nous sommes donc enclins à ranger notre observation dans le second groupe, celui des agammaglobulinémies génétiquement déterminées à transmission autosomique. C'est alors que prend un relief particulier le changement survenu dans le comportement d'Annie G. à l'égard de la stimulation antigénique par l'anatoxine diphtérique. Rappelons ce que nous avons dit plus haut à ce sujet: à 3 ans, elle semble avoir réagi activement aux injections d'anatoxine; à I3 ans, elle ne s'en montrait plus capable, comme si, entre ces deux moments, l'expression de la tare s'était fait jour. Nous aurions ainsi, dans cette observation, la preuve que, d'une part, cette forme est génétiquement déterminée, et que, d'autre part, l'incapacité de faire la synthèse des anticorps, qui est l'essence même de cette affection, est apparue à un certain moment de la vie de cette enfant.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre V

L E T R A I T E M E N T

D E L' A G A M M A G L O B U L I N E M I E

L'idéal serait de pouvoir agir sur la synthèse des gamma-globulines et des anticorps pour la faire reprendre. Ce serait le traitement radical de l'affection; malheureusement on ne possède aucun élément thérapeutique qui en soit capable. L'essai de greffe de moelle osseuse tenté par DOMZ (3I) a été un échec. Le traitement ne peut donc être que palliatif. Il cherche à combattre rapidement les infections aiguës, essentiellement par les antibiotiques, et à renforcer les moyens de défense de l'organisme, pour tenter de prévenir la répétition des infections, en lui fournissant des gamma-globulines exogènes.

A- LES ELEMENTS THERAPEUTIQUES -

a) Antibiotiques et chimiothérapie anti-infectieuse-

C'est évidemment une thérapeutique de base dans cette maladie où les infections sont si fréquentes. Ils seront employés:

- soit pour traiter une infection aiguë en évolution, et les règles de leur emploi seront celles de toute

antibiothérapie bien conduite;

- soit à titre prophylactique, en cures continues, très prolongées (plusieurs mois, parfois plus encore), à des doses faibles. Les antibiotiques utilisés dans ces cas l'ont été par voie buccale, par exemple l'oxytétracycline (ELPHINSTONE et coll. -2I4) ou la sulfadiazine (BRUTON -I83). Mais on pourrait tenter, comme cela a été fait pour notre malade, d'utiliser la benzathine-pénicilline en injections intra-musculaires espacées.

b) Gamma-globulines -

I) Bases théoriques de leur emploi -

La nécessité de leur utilisation vient d'emblée à l'esprit. Il s'agit d'une thérapeutique uniquement substitutive, qui n'a de valeur que par les anticorps entièrement élaborés qu'elle fournit au malade. A ce titre, elle est très comparable à la sérothérapie antitétanique ou antidiphtérique.

En effet, la synthèse des gamma-globulines ne peut se faire qu'à partir des acides aminés. GOOD et ZAK d'une part, BREM et MORTON d'autre part, ont montré que l'injection préalable de gamma-globulines, même à fortes doses, ne permet pas à un agammaglobulinémique de répondre à une stimulation antigénique. L'efficacité des gamma-globulines chez ces malades est exclusivement fonction de la quantité et de l'activité des anticorps spécifiques que contient chaque préparation de gamma-globulines. Cette somme d'anticorps spécifiques dépend entièrement des anticorps immuns particuliers présents dans le plasma des donneurs. Chez ceux-ci, la concentration et la variété des anticorps sont déterminées par les immunisations, les infections cliniquement caractérisées ou inapparentes antérieures et par la date de ces incidents par rapport à la date du prélèvement sanguin. Les variations dans le contenu en anticorps des différents lots de

gamma-globulines sont minimisées par la réunion des plasmas d'un grand nombre de donneurs avant fractionnement.

2) La préparation des solutions et leur contrôle -

Les gamma-globulines sont fabriquées par les Centres de Transfusion à partir d'un " pool " constitué par la réunion des plasmas d'au moins I.000 donneurs.

La méthode de préparation la plus employée reste la méthode " 6 + 9 " de COHN. Elle n'est cependant pas la seule utilisable à l'échelle industrielle. D'une part, on a proposé des modifications techniques qui n'altèrent qu'assez peu son principe et sa réalisation: C'est la méthode " IO " de COHN, modifiée par NITSCHMANN, où les précipitations électives ne se font pas dans le même ordre; c'est l'utilisation comme solvant, par KECKWICK, en Grande-Bretagne, de l'éther à la place de l'alcool. D'autre part, on peut utiliser le fait que certains ions métalliques, en particulier le zinc, forment des complexes avec les protéines du plasma, complexes que l'on fait précipiter, dans la méthode " I2 " de COHN et ses élèves. D'autres procédés emploient l'aluminium à la place du zinc (LEWIN).

Pour juger de la valeur des techniques de fractionnement proposées et pour contrôler la pureté des préparations obtenues, il fallut déterminer des critères précis d'identification. La " Commission on Plasma Fractionation and related processes ", siégeant à BOSTON, a fixé, en I953, la limite supérieure de mobilité électrophorétique des protéines incluses dans les préparations de gamma-globulines, à $2,8(-IO^{-5})$ $cm^2.Volt^{-I}.sec^{-I}$.

Mais cette limite est loin d'être entièrement satisfaisante et elle a soulevé plusieurs critiques:

- d'une part, la limite de mobilité fixée a paru trop élevée à certains auteurs qui ont fait remarquer que les préparations ainsi définies étaient susceptibles de contenir d'autres protéines que les gamma-globulines, par exemple le

fibrinogène, dont la mobilité moyenne est de $2,14(-10^{-5})$ $cm^2.Volt^{-1}.sec^{-1}$. Mais cette objection est bien théorique, car le fibrinogène précipite avec la fraction I;

- d'autre part le fait qu'une globuline possède la mobilité moyenne des gamma-globulines n'implique pas nécessairement une activité immunologique. Beaucoup de protéines dénaturées migrent à la façon des gamma-globulines;

- enfin, et c'est une objection importante, cette définition basée sur la mobilité n'est pas suffisante à elle seule. Elle ne tient pas compte de la conception plus large que les immuno-chimistes ont élaborée pour les gamma-globulines. Elle doit donc être complétée par des critères immunologiques.

C'est pourquoi on contrôle l'activité des solutions préparées par le dosage de certains anticorps dans celles-ci.

3) Les doses et le rythme des injections -

Ils ont été codifiés avant tout par les travaux de JANEWAY, GITLIN et coll. (236).

Les doses à employer résultent du devenir des gamma-globulines exogènes injectées dans l'organisme. Ces gamma-globulines sont dégradées et nous avons vu que leur demi-vie était de 30 jours en moyenne; c'est-à-dire qu'au bout de 30 jours, la moitié de la dose injectée a été détruite. D'autre part, elles se répartissent dans le secteur extra-cellulaire essentiellement et pratiquement pas dans les cellules (2 % du total). Dans le secteur extra-cellulaire, 45 % restent dans les vaisseaux, tandis que 55 % passent dans les liquides interstitiels.

Enfin, GITLIN et JANEWAY pensent pouvoir tirer de leur expérience clinique la notion que le taux de gamma-globulines sériques suffisant, chez la plupart des malades, pour assurer une protection satisfaisante, est de I,50 g/l.

C'est-à-dire que les malades auraient à ce taux, pourtant très inférieur à la normale, une quantité d'anticorps assez importante pour leur permettre de se défendre normalement contre les infections.

Sachant aussi que la concentration sanguine maximale des gamma-globulines injectées par voie intra-musculaire est atteinte aux environs du troisième jour après l'injection, ces faits conduisent à fixer la dose de I00 mg/kg et par mois comme dose prophylactique. La première injection, cependant, devra être faite à une dose double de ce chiffre.

JANEWAY et GITLIN reconnaissent que la dose de I00 mg/kg est parfois insuffisante: certains de leurs malades n'ont été améliorés qu'avec I50 ou 200 mg/kg chaque mois.

La dose de gamma-globulines est injectée par voie intra-musculaire exclusivement, puisque la voie intra-veineuse peut entrainer une tendance grave au collapsus. Les gamma-globulines sont le plus souvent présentées en solution à I6,5 %; I00 mg/kg représentent donc 0,6 ml/kg. La quantité totale nécessaire sera divisée en fractions de I0 à 20 ml qui seront injectées en des points différents.

La dose de I00 mg/kg doit être fournie chaque mois, mais le rythme des injections peut varier: mensuel, bi-mensuel ou hebdomadaire. La division de la dose réclame un temps plus long pour atteindre la concentration minimale de protection, mais il y aura moins de variations autour d'une concentration moyenne. Des injections plus rares font atteindre plus vite la dose de protection et les périodes de concentrations sanguines élevées sont plus longues. Ces injections de doses fortes sont bien tolérées et réduisent la douleur et l'anxiété des injections plus fréquentes.

B- LA CONDUITE DU TRAITEMENT -

a) Le traitement curatif

d'une infection aiguë sera assuré presque uniquement par l'emploi des antibiotiques. Ceux-ci sont presque toujours efficaces et les gamma-globulines ne modifient pas, en général, l'évolution d'une maladie aiguë.

Pourtant, dans certains cas, on sera obligé d'associer les deux traitements pour juguler une infection rebelle. Par exemple, LATIMER et coll. (279) rapportent qu'une infection du tissu cellulaire sous-cutané consécutive à une blessure ne réagit au traitement que lorsqu'on ajouta des gamma-globulines à celui-ci.

b) Le traitement préventif -

Il utilisera,dans la grande majorité des cas, exclusivement les gamma-globulines, selon les modalités exposées plus haut.

La prophylaxie des infections par les gamma-globulines a donné de meilleurs résultats que celle utilisant les antibiotiques. De plus, les traitements antibiotiques prolongés, à doses faibles, risquent de sélectionner des germes mutants résistants, particulièrement dangereux.

Cependant, ZINNEMANN et coll. (360) ont rapporté un cas où il fut nécessaire d'adjoindre aux gamma-globulines un traitement antibiotique pour obtenir une prophylaxie efficace. De même pour un malade de C.M. MARTIN et coll. (292) et une malade de DOMZ et DICKSON (212).

C- INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A CES MEDICATIONS -

Les accidents des traitements antibiotiques sont bien connus, et leur étude n'est pas dans notre propos.

Quels sont, par contre, ceux que peuvent entrainer les gamma-globulines ? Dans l'ensemble ils sont bénins.

Par exemple, après injection de petites doses pour la prévention de la rougeole, il n'y eut que I,2 % de réactions fâcheuses (63). La plupart se limitaient à:

- une petite réaction inflammatoire locale: douleur et gonflement au lieu de l'injection,
- des réactions générales modérées, parfois:
  - malaise, céphalée,
  - élévation thermique discrète.

En Grande-Bretagne, sur I0.000 injections, il n'y eut que I0 réactions peu intenses, chez 6 malades.

Des accidents plus sévères sont rares, mais ont cependant été signalés parfois.

Parmi les inconvénients de ce traitement, il ne faut pas négliger la douleur que causent les injections volumineuses répétées, et qui peut être gênante chez l'enfant, et le prix élevé d'un traitement qui doit être poursuivi indéfiniment. (La douleur peut être réduite en mélangeant au produit une petite quantité d'un analgésique local).

L'hépatite sérique pourrait représenter un danger grave; il n'en est heureusement rien, car on a constaté empiriquement que le virus B de l'hépatite ne passe pas dans la fraction II, même si ce virus est présent dans le plasma du donneur. Cependant il faudra toujours éviter la transmission par une seringue ou une aiguille insuffisamment stérilisées.

Le déficit globulinique de ces malades est définitif. Le traitement substitutif devra donc être continué indéfiniment, comme le traitement insulinique d'un diabète, par exemple. Mais on ignore totalement quels peuvent en être les effets à long terme et dans quelle mesure sa bonne tolérance se maintiendra.

D- LES RESULTATS DU TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE -

Ils sont assez variables selon les auteurs.

Certains sont remarquables et le meilleur exemple en est certainement le malade princeps de BRUTON, qui reçut régulièrement des gamma-globulines pendant près de I2 ans, à des doses de l'ordre de 50 mg/kg et par mois, ou même moins. Ce malade n'eut plus aucune infection grave après le début du traitement; sa croissance fut tout à fait normale.

D'autres auteurs font aussi état de résultats satisfaisants:

- GITLIN et JANEWAY (236), sur I7 agammaglobulinémies congénitales traitées pendant 3 ans, n'ont perdu que 2 malades (un d'une broncho-pneumonie; un d'une hépatite chronique, sans doute d'origine sérique). Les autres malades vont bien;

- SQUIRE (335,336), analysant les résultats de l'enquête menée en Grande-Bretagne, conclut à la bonne efficacité du traitement substitutif. (Celui-ci est appliqué à deux dosages, alternés par périodes de 4 mois: 25 mg/kg et 50 mg/kg chaque semaine).

Par contre, d'assez nombreuses observations ont eu une évolution défavorable malgré un traitement bien conduit. Citons, par exemple, les observations de:

- DELAITRE et FONTY (206), dont la petite malade fut traitée pendant plus de 2 ans, à des doses fortes. Après une période d'adaptation des doses, ce traitement eut un bon effet pendant deux périodes de 2 mois et de 5 mois, puis devint inefficace. L'enfant mourut d'un phlegmon du plancher de la bouche à l'âge de 3 ans;

- KULNEFF et PEDERSEN (276), DIAMANT et coll. (208), qui traitèrent 3 frères. Deux d'entre eux moururent, l'un

après moins d'un an de traitement, l'autre après 3 ans, alors que deux années s'étaient passées sans incident;

- J. MARIE et coll. (290),dont les deux nourrissons moururent en quelques mois;

- PAINTER et KORST (303), chez un homme de 32 ans, qui, malgré des doses en principe suffisantes, eut, en I an, une sinusite et six épisodes pneumoniques;

- SIGUIER et coll. (328), qui ne purent améliorer l'état de leur malade avec 35 mg/kg de gamma-globulines injectées tous les I5 jours;

- DOMZ et DICKSON (2I2), dont la malade eut une pneumonie qui débuta deux jours après une injection de gamma-globulines, à une dose un peu inférieure à I00 mg/kg, il est vrai;

- ISRAEL-ASSELAIN, BURTIN et coll. (258),qui perdirent leur malade quelques semaines après le début du traitement, malgré l'emploi de doses de l'ordre de 90 mg/kg injectées tous les quinze jours.

Les raisons de ces échecs peuvent être trouvées dans la nature même de ce traitement. Celui-ci est sans doute loin d'apporter à tout moment aux malades la quantité optima d'anticorps spécifiques qui leur est nécessaire. Ceci sera surtout réalisé pour les agents infectieux bons producteurs d'anticorps, mais, malgré le mélange de très nombreux plasmas, les anticorps correspondant à une infection rare peuvent manquer totalement.

Les anticorps dont les agammaglobulinémiques ont le plus besoin sont ceux dirigés contre des bactéries, particulièrement contre les cocci pyogènes. Or, les indications les plus fréquentes des gamma-globulines sont constituées par la prévention d'affections virales: rougeole, rubéole et poliomyélite (pour laquelle des essais à grande échelle

avaient été tentés, avant la mise au point de la vaccination). Ce sont donc surtout ces anticorps qui ont été étudiés dans les préparations de gamma-globulines. Il existe fort peu de travaux sur le taux des anticorps anti-cocci dans les solutions de gamma-globulines, et ces travaux, à notre connaissance, ne se sont préoccupés que des anti-streptolysines O (95,145). On ne peut donc apprécier avec certitude dans quelle mesure ces anticorps anti-pyogènes sont fournis.

D'autre part, la nature et les taux des anticorps injectés sont variables suivant les échantillons de gamma-globulines. Si bien que DELAITRE et FONTY ont pu écrire (207): " A chaque injection, on apporte au malade un élément thérapeutique peut-être différent de l'injection précédente ou suivante ".

La vitesse de dégradation des anticorps injectés est différente pour chacun d'eux. C'est ce qu'ont montré les travaux de C.M. MARTIN et coll. (95). Ils ont étudié la demi-vie (32,6 jours) des gamma-globulines injectées chez 4 malades et la demi-vie de 7 anticorps contenus dans ces préparations (4 anticorps anti-bactériens, dont 2 antitoxines et 3 anticorps anti-viraux). Les demi-vies de ces anticorps s'échelonnaient de 21,7 à 44,9 jours et étaient les mêmes pour chaque anticorps chez les 4 malades.

Enfin, les gamma-globulines ne pénétrant pratiquement pas dans les cellules, on peut penser qu'elles n'agiront efficacement que sur les germes se trouvant dans les espaces extra-cellulaires (de MURALT et BARANDUN, cités par 128).

E- LE PRONOSTIC DE LA MALADIE -

Il reste grave. Les chiffres des auteurs ayant pu suivre un nombre élevé de malades, en témoignent:

- GITLIN et JANEWAY (236) ont perdu:
  - sur I9 agammaglobulinémies congénitales, 4 malades en 3 ans, soit 2I %;
  - sur I0 formes acquises, 2 malades en 2 ans, soit 20 %;
- En Grande-Bretagne, 82 malades ont été recensés en 6 ans (336):
  - 50 enfants de moins de I4 ans (4I garçons, 9 filles),
  - 32 adultes (I0 hommes, 22 femmes).
  - Sur les 50 enfants, II sont morts, soit 22 %;
  - Sur les 32 adultes, 6 sont morts, soit I8,7 %.

Mais, dans cette statistique, il faut remarquer, sans pouvoir l'expliquer, la nette prédominance de la mortalité dans le sexe féminin, surtout chez les enfants:

- 5 filles sont mortes sur 9 (56 %), contre 6 garçons sur 4I (I5 %);
- 5 femmes adultes sont mortes sur 22 (23 %), contre I homme sur I0 (I0 %).

Si ces chiffres, joints aux assez nombreux exemples d'échecs du traitement, pourraient faire considérer le traitement gamma-globulinique comme médiocrement efficace, il faut cependant savoir que:

- dans ces deux statistiques, environ la moitié des morts sont survenues très vite, pendant la maladie qui fit faire le diagnostic, ou très peu de temps après;
- les résultats du traitement sont très compromis s'il existe des lésions anatomiques irréversibles qui favorisent et entretiennent les infections.

On peut donc penser que si on a la chance de passer le cap d'une infection aiguë grave et si les infections antérieures n'ont pas causé des dégâts anatomiques trop considérables, les malades peuvent tirer bénéfice du traitement préventif. Mais, comme le font justement remarquer

DELAITRE et FONTY (207), il faut un long délai pour apprécier les résultats de ce traitement et beaucoup d'observations, d'évolution très favorable en apparence, sont publiées sans recul suffisant.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons, dans ce travail, une observation d'agammaglobulinémie atypique chez une fille.

Nous avons d'abord rappelé:

- la conception moderne des globulines du système Gamma,
- le mécanisme et le rôle physiologique des phénomènes immunologiques,
- puis les conclusions déjà classiques auxquelles ont abouti les nombreuses études antérieures de la symptomatologie et de la classification des différentes formes de l'agammaglobulinémie.

Mais l'observation rapportée ici montre que les descriptions cliniques et biologiques et les cadres nosologiques qui ont été établis peuvent être en défaut. En effet:

I) L'agammaglobulinémie indiscutable que nous avons observée s'accompagnait de la persistance d'un taux de bêta 2 M-globuline au moins normal. Notre cas entre ainsi dans le cadre de ce que ROSEN et coll. ont appelé les dysgammaglobulinémies, tandis que BURTIN proposait le terme d'agammaglobulinémie atypique. Et on peut se demander si cette

atypie biologique n'est pas variable dans le temps; la persistance ou l'augmentation de la bêta 2 M-globuline serait peut-être un phénomène compensateur.

L'existence d'une telle dissociation dans la carence des diverses globulines immunologiques remet en question l'unicité de leur lieu de synthèse.

2) Malgré l'objection que constitue le sexe de notre malade, les anomalies globuliniques des membres de sa famille nous ont conduits à considérer notre cas comme génétiquement déterminé. De ce fait:

a) La valeur de la splénomégalie comme critère clinique des formes acquises de l'adulte doit être contestée. A notre sens, l'apparition d'une splénomégalie n'est qu'un phénomène secondaire, dû à l'hyperplasie diffuse du système réticulo-endothélial, induite par la persistance dans l'organisme d'antigènes microbiens non neutralisés.

b) La transmission génétique de notre cas ne s'est sans doute pas faite selon le schéma classique de la tare récessive liée au sexe. Une transmission selon un mode récessif autosomique cadre beaucoup mieux avec les faits que nous avons observés. Ainsi il y aurait au moins deux modes de transmission de la maladie, c'est-à-dire deux gènes responsables, et certaines formes considérées comme acquises pourraient être génétiquement déterminées.

La notion de l'hétérogénéité génétique possible de l'affection est pleine d'intérêt. Elle demande évidemment à être confirmée par l'étude génétique minutieuse de tous les cas d'agammaglobulinémie.

Nul doute que ces investigations génétiques ne viennent fournir des données nouvelles sur les gènes responsables de la synthèse des globulines immunologiques et modifier peut-être considérablement les conceptions nosologiques de l'agammaglobulinémie idiopathique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse

Professeur JULIEN-MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Nous avons groupé ces références bibliographiques (arrêtées au 31 Aout 1963) sous deux rubriques:

I- Les globulines du système Gamma et les anticorps.

II- L'agammaglobulinémie.

En tête de chaque rubrique, nous avons cité d'abord des ouvrages ou publications qui constituent des revues générales très complètes et contiennent une importante bibliographie.

I- LES GLOBULINES DU SYSTEME GAMMA ET LES ANTICORPS

A- REVUES GENERALES -

I- HEREMANS J.
Les globulines sériques du système Gamma: leur nature et leur pathologie.
Bruxelles, Arscia, I960, 340 p.

2- GITLIN D., GROSS P.A.M., JANEWAY C.A.
The gamma-globulins and their clinical significance.
I- Chemistry, immunology and metabolism.
New Eng. J. Med. I959, 260, 2I-27.

3- HARRIS T.N., HARRIS Susanna.
Genesis of antibodies.
Amer. J. Med. Janv.I956, 20, II4-I32.

4- KUHNS W.J.
Types and distribution of antibodies.
Amer. J. Med. I956, 20, n°2, 25I-274.

5- GRABAR P.
Aspects généraux de l'immunologie, p. 9-67
In: MIESCHER P., VORLAENDER K.O.
Immunopathologie clinique et expérimentale.
Paris, Flammarion, I959, 559 p.

B- AUTRES PUBLICATIONS

6- SEMINAIRE DU CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE (Déc. I954)
Les gamma-globulines et la médecine des enfants.
Travaux et Documents, n°9, Paris, Masson, I955, 298 p.

7- ABUKOVA R.A.
(L'hypogammaglobulinémie et l'utilisation thérapeutique des gamma-globulines).
Kazan Med. Zh., Mai-Juin I962, 3, 82-85.

8- ADINOLFI M., POLLEY M.J., HUNTER D.A., MOLLISON P.L.
Classification of blood-group antibodies as bêta 2 M or gamma-globulin.
Immunology, Sept.I962, 5, 566-579.

9- ARMSTRONG S., KUKRAL J., HERSHMAN J., Mc LEOD K., WOLTER J.
Comparison of the persistence in the blood of gamma-globulins labeled with S 35 and I I3I in the same subjects. (Abstract)
J. Lab. Clin. Med.,I954, 44, 762.

I0- AUDRAN R., FINE J.M., MOULLEC J., MATTE C.
Les facteurs de groupes sériques Gm(a), Gm(b) et Gm(x) chez 79 sujets atteints de myélome multiple.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., I96I, 6, 807-8II.

II- AUDRAN R., MOULLEC J., FINE J.M., MATTE C.
Estimation sérologique des hypogammaglobulinémies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., I96I, 6 n°7, 703-705.

I2- AUERSWALD W., DOLESCHEL W., REINHARDT F.
(Passage des gamma-globulines homologues dans le compartiment plasmatique après administration par voie intra-musculaire. Etudes physico-chimiques et immunologiques dans un cas de syndrome de carence en anticorps).
Klin. Wschr., I Janv.I962, 40, 34-37.

I3- BANEY R.N., VAZQUEZ J.J., DIXON F.J.
Cellular proliferation in relation to antibody synthesis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Janv.I962, I09, I-4.

I4- BJORNEBOE M., GORMSEN H.
Experimental studies on the role of plasma cells as antibody producers.
Acta Path. Microbiol. Scand., I943, 20 n°4, 649-693.

I5- BJORNEBOE M., GORMSEN H., LUNDQUIST F.
Further experimental studies on the role of the plasma cells as antibody producers.
J. Immun., I947, 55, I2I.

I6- BRIDGES R.A., CONDIE R.M., ZAK S.J., GOOD R.A.
The morphologic basis of antibody formation development during the neo-natal period.
J. Lab. Clin. Med., I959, 53, 33I.

I7- BURNET F.M., FENNER F.J.
The production of antibodies.
Melbourne, Mc Millan & Co - I949.

I8- BURTIN P.
A study of serum proteins related to immunity and their cellular origin p. 2I3-222,
In: Ciba Foundation Symposium: Cellular aspects of immunity.
Boston, Little, Brown and C° - I960.

I9- BURTIN P.
Etude en immuno-fluorescence des ganglions de macro-globulinémie de Waldenström.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Déc.I96I, 6 n°I0, I044-I050.

20- BURTIN P., BUFFI D.
Etudes en immuno-fluorescence de ganglions de macro-globulinémie de Waldenström.
Ann. Biol. Clin. (Paris) - Oct.-Déc.I962, 20, 9I9-923.

2I- CANN J.R., LOVELESS Mary H.
Distribution of sensitizing antibody in human serum proteins fractionated by electrophoresis-convection.
J. Immun. - I954, 72, 270.

22- CANN J.R., LOVELESS Mary H.
Biophysical characterization of reaginic and blocking sera.
J. Allergy - I957, 28, 379-39I.

23- COOKE R.A., MENZEL A., MYERS P., SKAGGS J., ZEMAN H.
Spontaneous and induced allergies of the immediate type in man. A comparative study.
J. Allergy - I956, 27, 324-33I.

24- COONS A.H., LEDUC E.H., CONNOLLY J.M.
Leukocytes involved in antibody formation.
Ann. N.Y. Acad. Sc. - I955, 59, 95I.

25- COONS A.H., LEDUC E.H., CONNOLLY J.M.
Studies on antibody production.
I: Method for histochemical demonstration of specific antibody and its application to study of hyperimmune rabbit.
J. Exp. Med. - I955, I02, 49-60.

26- COTTIER H.
(Histopathologie des tissus immunologiquement actifs).
G. Mal. Infett. - I959, II, 579.

27- CREYSSEL R., FINE J.M.
Quelques schémas de corrélation des données fournies par diverses techniques d'étude des protéines sériques.
Transfusion - I959, 2 n°2, I-I6.

28- CRUCHAUD A., ROSEN F.S., CRAIG J.M., JANEWAY C.A., GITLIN D.
The site of synthesis of the I9 S gamma-globulins in dysgammaglobulinemia.
J. Exp. Med. - I juin I962, II5, II4I-II48.

29- CUTINELLI C.
Recenti vedute sulla biosintesi degli anticorpi.
Minerva Med. - 28 avril I960, 5I n°34, I560-I562.

30- CZAPLICKI J.
Artificial development of agammaglobulinemia and of the lack of reaction to a foreign antigen in guinea pigs and in rabbits.
Surgery - Mai I962, 5I, 645-647.

3I- DOMZ C.A.
Bone marrow transplant in acquired hypogammaglobulinemia.
J. Lab. Clin. Med. - Janv. I960, 55 n°I, I05-I09.

32- DRAY S.
Effect of maternal iso-antibodies on the quantitative expression of two allelic genes controlling gamma-globulin allotypic specificities.
Nature (London) - I8 Aout I962, I95, 677-680.

33- EDELMAN G.M., BENACERRAF B.
On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma system.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - I5 juin I962, 48, I035-I042.

34- EDELMAN G.M., BENACERRAF B., OVARY Z., POULIK M.
Structural differences among antibodies of different specificities.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - I5 Nov. I96I, 47, I75I-I758.

35- EHRICH We.
(Histologie et physiologie de la formation des anticorps).
Verh. Deutsch. Ges. Path. - I962, 46, I0-48.

36- EISEN H.N., PEARCE J.H.
The nature of antibodies and antigens.
Ann. Rev. Microbiol. - I962, I6, I0I-I26.

37- EYQUEM A., JACQUELINE F., PODLIACHOUK L., FRANCQ J.C.
Problèmes immunologiques de la P.C.E.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - I960, 5 n°I, 58-64.

38- FAGRAEUS A.
The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro.
J. Immun. - I948, 58, I-I3.

39- FAGRAEUS A.
Antibody production in relation to development of plasma cells. In vivo and in vitro experiments.
Acta Med. Scand. - I948, I30 sup. 204, 3.

40- FAHEY J.L., MORRISON E.G.
Separation of 6,6 S and I8 S gamma-globulins with iso-hemagglutinin activity.
J. Lab. Clin. Med. - I960, 55, 9I2-9I6.

4I- FARR R.S.
Some comments regarding the allergic state. The initiation of antibody synthesis.
Arch. Environ. Health (Chicago) - Janv. I963, 6, 92-98.

42- FILITTI-WURMSER S., AUBEL-LESURE G., WURMSER R.
Constantes de sédimentation des isoagglutinines bêta (A,O), bêta (O,O) et bêta (A,A).
J. de Chim. Phys. - I953, 50, 236.

43- FINK C.W., MILLER W.E. Jr, DORWARD B. , LO SPALLUTO J.
The formation of macroglobulin antibodies.
II- Studies on neonatal infants and older children.
J. Clin. Invest. - Juil. I962, 4I, I422-I427.

44- FISHER M.W., MANNING M.C.
The influence of certain experimental variables on the antibacterial activity of human gamma-globulin in mice.
J. Path. Bact. - Oct. I96I, 82, 293-302.

45- FOUCAUT M., GOUDEMAND M.
Etude immuno-électrophorétique du sérum des prématurés.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - I96I, 6, 446-452.

46- FRANKLIN E.C.
Immunologic differences between the 7 S and I9 S components of normal human gamma-globulin; antigenic specificity of the 7 S component.
J. Immun. - Aout I960, 85, I38-I43.

47- FRANKLIN E.C.
The structure, function and significance of the immune globulins.
Vox Sang. - I962, 7, I-8.

48- FRANKLIN E.C., FUDENBERG H., MELTZER M., STANWORTH D.R.
The structural basis for genetic variations of normal human gamma-globulins.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - I5 Juin I962, 48, 9I4-922.

49- FRANKLIN E.C., KUNKEL H.G.
Immunologic differences between I9 S and 7 S components of normal human gamma-globulin.
J. Immun. - I957, 78, II-I8.

50- FREI P.C., CRUCHAUD S.
Research on the fixation of normal human gamma-globulin in the tissues.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta - Déc. I962, 20, C 53-56.

5I- FUDENBERG H., FRANKLIN E.C.
Human gamma-globulin: genetic control and its relation to disease.
Ann. Intern. Med. - Janv. I963, 58, I7I-I80.

52- FUDENBERG H.H., HEREMANS J.F., FRANKLIN E.C.
Hypothèse sur le contrôle génétique de la synthèse des gamma-globulines.
Ann. Inst. Pasteur (Paris) - Fév. I963, I04, I55-I68.

53- GILDEN R.V.
Antibody responses after successive injections of related antigens.
Immunology - Janv. I963, 6, 30-36.

54- GITLIN D.
Some concepts of plasma protein metabolism.
Pediatrics - I957, I9, 657.

55- GITLIN D., JANEWAY C.A.
The dynamic equilibrium between circulating and extra-vascular plasma proteins.
Science - I953, II8, 30I.

56- GITLIN D., JANEWAY C.A., FARR L.
Studies on the metabolism of plasma proteins in nephrotic syndrom.
I- Albumin, gamma-globulin and iron-bending globulin.
J. Clin. Invest. - I956, 35, 44.

57- GITLIN D., LANDING B.H., WHIPPLE A.
The localization of homologous plasma proteins in the tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies.
J. Exp. Med. - I953, 97, I63.

58- GOOD R.A., DALMASSO A.P., MARTINEZ C., ARCHER O.K., PIERCE J.C., PAPERMASTER B.W.
The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice.
J. Exp. Med. - I nov. I962, II6, 733-796.

59- GOWANS J.L., Mc GREGOR D.D., COWEN D.M.
Initiation of immune responses by small lymphocytes.
Nature (London) - I7 nov. I962, I96, 65I-655.

60- GRABAR P., BURTIN P.
L'analyse immuno-électrophorétique.
Paris, Masson - I960.

6I- GRABAR P., WILLIAMS C.A. Jr.
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immuno-chimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin.
Biochim. Biophys. Acta - I953, I0, I93-I94.

62- GREY H.M.
The quality of antibody produced by transferred cells.
Immunology - Sept. I962, 5, 603-609.

63- GROSS P., GITLIN D., JANEWAY C.A.
The gamma-globulins and their clinical significance: IV- Therapeutic uses of gamma-globulins.
New Eng. J. Med. - 22 Janv. I959, 260, I70-I78.

64- GRUBB R.
A method of demonstrating minute amounts of human gamma-globulin.
Acta Path. Microbiol. Scand. - I956, 38, 339-346.

65- GRUBB R.
Hereditary gamma-globulin groups in man p. 264
In: Ciba Foundation Symposium:
Biochemistry of human genetics.
Londres, J. and A. Churchill - I959.

66- GYENES L., SEHON A.H.
The nature and properties of antibodies in sera of allergic individuals. A review.
Int. Arch. Allergy - I96I, I8, 330-347.

67- HARBOE M., OSTERLAND C.K., KUNKEL H.G.
Localization of two genetic factors to different areas of gamma-globulin molecules.
Science - I5 Juin I962, I36, 979-980.

68- HARRIS T.N., HARRIS Susanna
Cellular sources of antibody: a review of current litterature.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 30 Juin I960, 86, 948-965.

69- HEREMANS J.F., HEREMANS M.T., SCHULTZE H.E.
Isolation and description of a few properties of the bêta 2 A-globulin of human serum.
Clin. Chim. Acta - I959, 4, 96-I02.

70- HEREMANS J.F., VAERMAN J.P.
Bêta 2 A-globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity.
Nature (London) - I7 Mars I962, I93, I09I-I092.

7I- HODGES R.E., BEAN W.B., OHLSON M.A., BLEILER R.E.
Factors affecting human antibody response.
II- Effects of large doses of homologous gamma-globulin.
Amer. J. Clin. Nutr. - Juin I962, I0, 506-5II.

72- HONG R., WEST C.D., HOLLAND N.H.
Immunoglobulin levels in infants and children: effects of age and disease.
J. Pediat. - Aout I962, 6I, 30I-302.

73- HUNTLEY C.C.
Simple gel diffusion micromethod for gamma-globulin determination.
Pediatrics - Janv. I963, 3I, I23-I29.

74- KEKWICK R.A., VALLET L., CUTBUSCH M., MOLLISON P.L., THOMAS A.R., GELL P.G., SOOTHILL J.F.
Estimation of gamma-globulin in the serum of patients with hypo-gammaglobulinemia.
J. Clin. Path. - Sept. I96I, I4, 470-477.

75- KOERNER W., MAASSEN W., PETTENKOFER H.J.
(Sur l'origine des iso-anticorps ABO chez les nourrissons)
Z. Immunitaetsforsch - Aout I962, I23, 473-49I.

76- KOVTUNOVICH L.G., RUDNITSKAIA Alu.
(Le rôle des plasmocytes dans la formation des anticorps sous l'influence de radiations ionisantes).
Arkh. Pat. - I962, 24 (I2), I5-2I.

77- KUHNS W.J.
Properties of serum fractions derived from wheal reactive diphteria antitoxin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - Nov. I962, III, 282-288.

78- KUMATE J.
(Utilisations thérapeutiques des gamma-globulines humaines. Progrès récents).
Bol. Med. Hosp. Infant Mex. - Janv.-Févr. 1962, 19, 65-91.

79- KUNKEL H.G., FUDENBERG H., OVARY Z.
High molecular weight antibodies.
Ann. N.Y. Acad. Sc. - 30 JUIN 1960, 86, 966.

80- LANGEVOORT H.L., ASOFSKY R.M., JACOBSON E.B., DEVRIES T., THORBECKE G.J.
Gamma-globulin and antibody formation in vitro. II- Parallel observations on histologic changes and on antibody formation in the white and red pulp of the rabbit spleen during the primary response, with special reference to the effect of endotoxin.
J. Immun. - Janv. 1963, 90, 60-71.

81- LA VIA M.F., ROWLANDS D.T. Jr., BLOCK M.
Antibody formation in embryos.
Science - 14 Juin 1963, 140, 1219-1220.

82- LEDERBERG J.
Genes and antibodies.
Stanford Med. Bull. - Mai 1961, 19, 53-61.

83- LEDUC E.H., COONS A.H., CONNOLLY J.M.
Studies on antibody production. II- The primary and secondary responses in the popliteal lymph node of the rabbit.
J. Exp. Med. - 1955, 102 n°1, 61-72.

84- LENNERT K., LOEFFLER H.
(Etudes histochimiques des enzymes dans les lieux de formation des anticorps).
Verh. Deutsch. Ges. Path. - 1962, 46, 115-118.

85- LEVENE H.I., FRANKLIN E.C., THORBECKE G.J.
In vitro formation of 7 S and 19 S gamma-globulins by tissues from normal subjects and patients with rheumatoid arthritis.
J. Immun. - 1961, 86, 440-444.

86- LO SPALLUTO J., MILLER W.Jr, DORWARD B., FINK C.W.
The formation of macroglobulin antibodies. I- Studies on adult humans.
J. Clin. Invest. - Juil. 1962, 41, 1415-1421.

87- Mc CALLUM F.O.
Some aspects of immunity in virus diseases (Abstract).
Proc. Roy. Soc. Med. - Févr. 1959, 52, 135-137.

88- Mc KENNA J.M.
Antibody protein synthesis in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 3I Aout I96I, 94, I3I-I43.

89- Mc MASTER P.D.
The sites of antibody formation. p. I4-I5
In: Pappenheimer A.M. Jr.
The nature and significance of the antibody response.
New York, Columbia Univ. Press, I953

90- Mc MASTER P.D. et coll.
Active anaphylaxis to a foreign protein induced in mice by the transfer of tissue from animals previously injected with the protein.
J. Exp. Med. - I955, I02 n°2, II9.

9I- MAKINODAN T., PETERSON W.J.
Relative antibody forming capacity of spleen cells as a function of age.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. - Févr. I962, 48, 234-238.

92- MANNIK M., KUNKEL H.G.
Two major types of normal 7 S gamma-globulin.
J. Exp. Med. - I Févr. I963, II7, 2I3-230.

93- MANNIK M., KUNKEL H.G.
The immunoglobulins.
Bull. Rheum. Dis. - Avr. I963, I3, 309-3I2.

94- MARTENNSSON L.
On " a key point of modern biochemical genetics ".
Lancet - 27 Avr. I963, I, 946-947.

95- MARTIN C.M., GORDON R.S., FELTS W.R., Mc CULLOUGH N.B.
Studies on gamma-globulins: Distribution and metabolism of antibodies and gamma-globulins in hypogammaglobulinemic patients.
J. Lab. Clin. Med. - I957, 49, 607.

96- MATHE G., AMIEL J.L.
Les cellules immunologiquement compétentes.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - I96I, 6 n°3, 227.

97- MATHE G., BINET J.L., SEMAN G., AMIEL J.L., DAGUET G.
Cellules immunologiquement compétentes, immunité et tolérance.
In: Colloque du C.N.R.S. sur la tolérance. Royaumont, I962.
Paris, C.N.R.S., I963.

98- MENZEL A., COOKE R.A., MYERS P., KESSLER W.R.
Immunoserologic studies of the immediate wheal type allergies.
J. Allergy - I952, 23, 483.

99- MERKLEN F.P. et coll.
Immunité et infections.
Rev. Prat. - I958, 8 n°I2, (2I Avril).

I00- MERKLEN F.P. et coll.
Immunopathologie.
Rev. Prat. - I960, I0 n°I4, (II Mai).

I0I- MICHAEL J.G., WHITBY J.L., LANDY M.
Studies on natural antibodies to Gram-negative bacteria.
J. Exp. Med. - I Janv. I962, II5, I3I-I46.

I02- MOULLEC J., FINE J.M.
Les groupes sériques humains.
Transfusion - I959, 2 n°3, 229-244.

I03- MURALT G. von, GUGLER E.
(La synthèse des immuno-globulines).
Helv. Med. Acta - Oct. I959, 26, 4I0-423.

I04- MUSCHEL L.H.
The antibody-complement system and properdin. A review.
Vox Sang. - Juil. I96I, 6, 385-397.

I05- NOSSAL G.J.
Antibody production by single cells.
III- The histology of antibody production.
Brit. J. Exp. Path. - Aout I959, 40, 30I-3II.

I06- NOSSAL G.J.
Studies on the transfer of antibody producing capacity:
I- The transfer of antibody producing cells to young animals.
Immunology - I959, 2, I37.

I07- NOSSAL G.J.
Studies on the transfer of antibody producing capacity.
II- The serial transfer of antibody-producing cells.
Immunology - Avr. I960, 3, I09-II6.

I08- NOSSAL G.J.
Genetic control of lymphopoiesis, plasma cell formation, and antibody production.
Int. Rev. Exp. Path. - I962, I, I-72.

I09- NOSSAL G.J., MAKELA O.
Genetic aspects of antibody formation.
Lab. Invest. - Nov. Déc. I96I, I0, I094-II09.

II0- NOSSAL G.J., MAKELA O.
Elaboration of antibodies by single cells.
Ann. Rev. Microbiol. - I962, I6, 53-74.

III- NOSSAL G.J., MAKELA O., ENGEL M.L., FEFER A.
Cellular proliferation in immunity.
Stanford Med. Bull. - Févr. I962, 20, 32-36.

II2- OBERMAN J.W., GREGORY K.O., BURKE F.G., ROSS S.
Electrophoretic analysis of serum proteins in infants and children.
I- Normal values from birth to adolescence.
New Eng. J. Med. - I956, 255, 743-750.

II3- OLINS D.E., EDELMAN G.M.
The antigenic structure of the polypeptide chains of human gamma-globulin.
J. Exp. Med. - I Nov. I962, II6, 635-65I.

II4- ONCLEY J.
Physical characteristics of gamma-globulin. Chapitre 3
In: J.L. Tullis
" Blood cells and plasma proteins ".
New York, Academic Press, I953, 434 p.

II5- ORLANDINI O., SASS-KORTSAK A., EBBS J.H.
Serum gamma-globulin levels in normal infants.
Pediatrics - I955, I6, 575.

II6- ORTEGA L.G., MELLORS R.C.
Cellular sites of formation of gamma-globulin.
J. Exp. Med. - I957, I06, 627.

II7- OUCHTERLONY O.
Antigen-antibody reactions in gels.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. - I949, 26, 507-5I5.

II8- OUDIN J.
Allotypie des gamma-globulines chez l'homme.
C.R. Acad. Sci. Paris - 6 Aout I962, 255, II64-II66.

II9- DU PAN R.M., SCHEIDEGGER J.J., ROULET H.
Etude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les 4 premières années de sa vie.
Arch. Franç. Pédiat. - I953, I0, I0I3.

I20- PAULING L.
A theory of the structure and process of formation of antibodies.
J. Am. Chem. Soc. - I940, 62, 2643.

I2I- PEARLMAN D.S.
Antibody formation in infancy.
A.M.A. Am. J. Dis. Child. - Aout I96I, I02, 239-248.

I22- PERELMUTTER L., LEA D.J., FREEDMAN S.O., SEHON A.H.
Determination of rabbit and human anti-ragweed antibodies by the precipitin method.
Int. Arch. Allergy - I962, 2I, I-7.

I23- PERKINS E.H., LEONARD M.R.
Specificity of phagocytosis as it may relate to antibody formation.
J. Immun. - Févr. I963, 90, 228-237.

I24- PILLEMER L.
The properdin system and immunity.
I- Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena.
Science - I954, I20, 279.

I25- PILLEMER L.
In: Xth conference on plasma proteins.
Cambridge, Mass., I956, p. 36.

I26- PORTER R.J.
Prolonged suppression by X-ray of adaptation for the secondary antibody response.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - Déc. I962, III, 583-584.

I27- RAFFEL S.
Bacterial hypersensitivity.
J. Allergy - I956, 27, I99-2I2.

I28- RAVINA A.
L'action des gamma-globulines dans le traitement des infections.
Presse Méd. - I957, 65 n°79, I776-I778.

I29- ROSEN F.S.
The macroglobulins.(I)
New Eng. J. Med. - Sept. I962, 267, 49I-497.

I30- ROSEN F.S.
The macroglobulins.(II)
New Eng. J. Med. - Sept. I962, 267, 546-550.

I3I- ROSENAU W., MOON H.D., Mc IVOR B.C.
Localization of antibody to tissue culture cells by fluorescent antibody technique.
Lab. Invest. - Mars I962, II, I99-203.

I32- SCHEIDEGGER J.J.
Une micro-methode de l'immuno-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy - I955, 7, I03-II0.

I33- SCHULTZE H.E., SCHWICK G.
(A propos de nouvelles possibilités d'administration intra-veineuse des gamma-globulines).
Deutsch. Med. Wschr. - 24 Aout I962, 87, I643-I644.

I34- SEHON A., FYLES T.W., ROSE B.
Electrophoretic separation of skin-sensitizing antibody from sera of ragweed-sensitive patients.
J. Allergy - I955, 26, 329.

I35- SEHON A.H., HARTER J.G., ROSE B.
Localization of skin-sensitizing antibody in sera of ragweed-sensitive individuals by electrophoresis.
J. Exp. Med. - I956, I03, 679-699.

I36- SHERMAN W.B.
Reaginic and blocking antibodies.
J. Allergy - I957, 28, 62-75.

I37- SMITH E.L., GREENE R.D.
Further studies on amino-acid composition of immune proteins.
J. Biol. Chem. - I947, I7I, 355-362.

I38- Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.
Comptes-rendus de la séance spéciale sur les gamma-globulines (I9 Mai I954) et discussion des rapports (I6 Juin I954).
Thérapie - I954, 9, I6I-264 et 52I-578.

I39- SOULIER J.P.
Les gamma-globulines utilisées en thérapeutique.
Sem. Hôp. Paris - I956, 32 n°8, 44I-443.

I40- SOULIER J.P.
Plasma sanguin. Fractions du plasma. Leurs indications.
Encycl. Méd. Chir. " Sang " - 6-I96I, I3000 PI0, p. 8.

I4I- SPEISER P.
(Méthodes sérologiques simples pour le diagnostic de l'agammaglobulinémie et de l'hypogammaglobulinémie).
Wien. Klin. Wschr. - I3 Oct. I96I, 73, 69I-694.

I42- STANKOVIC V., VLAHOVIC S.
Transfer of immediate (anaphylactic) hypersensitivity by homologous bone marrow or spleen cells.
Nature (London) - 25 Nov. I96I, I92, 762-763.

I43- STEINBERG A.G., WILSON J.A.
Hereditary globulin factors and immune tolerance in man.
Science - I9 Avr. I963, I40, 303-304.

I44- STRAMIGNONI A., AMBROSINO C., GENESI M., DURIO G., LIBERATORI J.
(Effet de la cortisone sur l'hyperplasie expérimentale des ganglions et sur la production d'anticorps induites par un sérum hétérologue).
Biol. Lat. (Milano) - Juil.-Sept. I962, I5, I99-220.

I45- STREITFELD M.M.
The elevated anti-streptolysin O titer of pooled human gamma-globulin.
Antimicrob. Agents Ann. - I960, I60-I66.

I46- TAKAHASHI S., SCHMID K.
A low molecular weight gamma I-globulin derived from normal human plasma.
Biochim. Biophys. Acta - 24 Sept. I962, 63, 343.

I47- TAYLOR J.F.
A serologic method for the estimation of serum gamma-globulin with a note on the reporting of results in pediatric patients.
Amer. J. Med. Techn. - Sept.Oct. I96I, 27, 24I-248.

I48- VARGUES R., MORAND B., LORTHOLARY J.
Activités bactériolytiques et bactéricides des sérums d'animaux nouveaux-nés.
C.R. Soc. Biol. (Paris) - I962, I56, 879-882.

I49- VOISIN G.A.
Mécanismes généraux et syndromes en immunopathologie.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Mai I96I, 6, 484-499.

I50- WALLENIUS G., TRAUTMAN R., KUNKEL H.G., FRANKLIN E.C.
Ultracentrifugal studies of major non-lipid electrophoretic components of normal human serum.
J. Biol. Chem. - I957, 225, 253-267.

I5I- WEST C., HINRICHS V., HINKLE N.H.
Quantitative determination of the serum globulin bêta 2 A and bêta 2 M by immuno-electrophoresis analysis.
J. Lab. Clin. Med. - Juil. I96I, 58, I37-I48.

I52- WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H.
Immuno-globulin levels from the newborn period to adulthood and in immuno-globulin deficiency states.
J. Clin. Invest. - Nov. I962, 4I, 2054-2064.

I53- WIENER A.S.
Serologic test for human gamma-globulins.
II- Application in diagnosis and treatment of agamma-globulinemia.
Amer. J. Clin. Path. - Mai I955, 25, 595-597.

I54- WIENER A.S., HYMAN M.A., HANDOMAN L.
A new serological test (inhibition test) for human serum globulin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - I949, 7I, 96.

I55- WILLIAMS C.A. Jr., GRABAR P.
Immuno-electrophoretic studies on serum proteins.
III- Human gamma-globulin.
J. Immun. - I955, 74, 404-4I0.

I56- WISSLER R., FITCH F., LA VIA M.
The reticulo-endothelial system in antibody formation.
Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2I Juin I960, 88, I34-I48.

I57- ZUCKER-FRANKLIN D., FRANKLIN E.C., COOPER N.S.
Production of macroglobulins in vitro and a study of their cellular origin.
Blood - Juil. I962, 20, 56-64.

II- L'AGAMMAGLOBULINEMIE

A- REVUES GENERALES

I58- GOOD R.A., ZAK S.J.
Disturbances in gamma-globulin synthesis as " experiments of nature ".
Pediatrics - I956, I8 n°I, I09-I49.

I59- BURTIN P.
Les agammaglobulinemies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Janv. I958, 3 n°I, 62-70.

I60- HENLEY W.L.
Hypo-gammaglobulinemia and hyper-gammaglobulinemia.
J. Mount Sinaï Hosp. N.Y. - Mars-Avr. I959, 26 n°2, I38-I59.

I6I- WALLENBORN P.A. Jr.
Agammaglobulinemia. Report of two cases and review of literature.
Laryngoscope - Janv. I960, 70 n°I, I-36.

B- AUTRES PUBLICATIONS

I62- AKIYOSHI H.T.
(Agammaglobulinémie congénitale avec splénomégalie).
Prensa Med. Argent. - I7 Nov. I96I, 48, 3089-3090.

I63- ALLIMANT H., NOEL B., ZARINI G.
Agammaglobulinémie congénitale.
Strasbourg Méd. - Nov. I96I, I2 n°I0, 79I-800.

I64- ALYANAKIAN E.
Contribution à l'étude des agammaglobulinémies congénitales (à propos d'un cas observé).
Thèse Paris - I959, n° 928, 68 p.

I65- ANTONUCCI M., MUGNAINI P.
(Contribution à l'étude de l'agamma- et de l'hypo-gammaglobulinémie).
Minerva Pediat. - I4 Avr. I958, I0 n°I5, 427-432.

I66- AREND S T., COONRAD E.V., RUNDLES R.W.
Serum proteins in Hodgkin's disease and malignant lymphoma.
Amer. J. Med. - I954, I6, 833.

I67- ARNAUD-BATTANDIER R., CABANNES R., LEGENDRE E., SARFATY R.
Un cas d'agammaglobulinémie chez un nourrisson.
Pédiatrie - I955, I0 n°8, 880-882.

I68- ASTRUP T., PIPER J., RASMUSSEN J.
The fibrinolytic system in human blood, as exemplified in a case of agammaglobulinemia and a case of macro-globulinemia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. - I960, I2, 336-34I.

I69- BARANDUN S.
Das Antikörper-mangelsyndrom.(A.M.S.)
Wien. Med. Wschr. - I4 Avr. I962, II2, 29I-292.

I70- BARANDUN S., COTTIER M., HASSIG E., RIVA G.
Das Antikörper-mangelsyndrom.
Bâle et Stuttgart, Bruno Schwabe et C°, I959, 539 p.

I7I- BARANDUN S., STAMPFLI K., SPENGLER G.A., RIVA G.
Die Klinik des Antikörper-mangelsyndroms.
Helv. Med. Acta - Oct. I959, 26, 203-367.

I72- BARON S., NASOU J.P., FRIEDMAN R.M., OWEN G.M., LEVY H.B., BARNETT E.V.
Antibody production of hypo-gammaglobulinemic patients.
J. Immun. - Avr. I962, 88, 443-449.

I73- BARRETT B., VOLWILER W.
Agammaglobulinemia and hypo-gammaglobulinemia. The first five years.
J.A.M.A. - 22 Juin I957, I64 n°8, 866-870.

I74- BENACERAFF B., SEDEYSTEN M.B.
Effects of bacterial endotoxin on the reticulo-endothelial system.
Fed. Proc. - I957, I6, 860.

I75- BERNHEIM M., CREYSSEL R., GILLY R., FOURNIER P.
Agammaglobulinémie congénitale avec stéatorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent.
Pédiatrie - I959, I4, 88I-886.

I76- BERNHEIM M., FRANCOIS R., GILLY R.
Les insuffisances en gamma-globulines. Leur rôle dans les infections du premier âge.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) - 20 Janv. I957, 33 n°4/I, 229/P45-236/P52.

I77- BIRD T., THOMSON J.
" Pneumocystis Carinii " Pneumonia.
Lancet - I957, I, 59.

I78- BLOCH-MICHEL H., BENOIST M., FINE J.M., CANETTI P.
Un cas de polyarthrite chronique évolutive au cours d'une agammaglobulinémie.
Rev. Rhum. - Avr. I962, 29, I73-I79.

I79- BOLT W., LICHIUS N., ZERLETT G., TOUSSAINT R.
(Recherches par ultra-centrifugation et électrophorèse dans l'hypo- et agammaglobulinémie).
Klin. Wschr. - Déc. I959, 37 n°23, I2I7-I22I.

I80- BREM T.H., MORTON M.E.
Defective serum gamma-globulin formation.
Ann. Intern. Med. - Sept. I955, 43 n°3, 465-479.

I8I- BRIDGES R.A., GOOD R.A.
Connective tissue diseases and certain serum protein components in patients with agammaglobulinemia.
Ann. N.Y. Acad. Sc. - 30 Juin I960, 86, I089-I097.

I82- BRUCKEL K.W., NEUFFER P., FRANKEN F.H.
Globulin-mangelsyndrom und humorale Abwehr unter besonderer Berücksichtigung der Agammaglobulinämie.
Klin. Wschr. - I5 Mars I956, 34 n°II-I2, 304-3II.

I83- BRUTON O.C.
Agammaglobulinemia.
Pediatrics - Juin I952, 9 n°6, 722-727.

I84- BRUTON O.C.
A decade with agammaglobulinemia.
J. Pediat. - Mai I962, 60, 672-676.

I85- BRUTON O.C., APT L., GITLIN D., JANEWAY C.A.
Absence of serum gamma-globulins.
A.M.A. Am. J. Dis. Child. - I952, 84, 632-636.

I86- BULGARELLI R., de MAESTRI A., VENTO R.
(Le syndrome broncho-sinusien dans l'enfance. Sinusite chronique ou à répétition et bronchite. Sinusite et asthme bronchique. Syndrome de Kartagener. Syndrome de Mounier-Kuhn. Le syndrome broncho-sinusien dans la fibrose kystique du pancréas et dans l'agammaglobulinémie).
Minerva Pediat. - I5 Sept. I96I, I3, II63-II96.

I87- BURKE B., KROVETZ L., GOOD R.A.
Occurence of Pneumocystis Carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia.
Pediatrics - I96I, 28 n°2, I96-205.

I88- BURTIN P.
Un exemple d'agammaglobulinémie atypique.(Un cas d'hypogammaglobulinémie sévère avec augmentation de la bêta 2-macroglobuline).
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Mars I96I, 6, 286-289.

I89- BURTIN P., HARTMANN L., HEREMANS J., SCHEIDEGGER J.J., WESTENDORP-BOERMA F., WIEME R., WUNDERLY C., FAUVERT R., GRABAR P.
Etudes immuno-chimiques et immuno-électrophorétiques des macroglobulinémies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - I957, 2, I6I-I77.

I90- CARAVANO R.
Le dosage de l'anti-streptolysine O. Bases de son interprétation pratique.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) - I96I, 37 n°58/I0, 2766/P426.

I9I- CARLIER J., HUMBLET L.
Un cas d'agammaglobulinémie.
Rev. Méd. Liège - I Mars I960, I5, I37-I42.

I92- CARSON M.J., DONNEL G.N.
(Vaccine gangréneuse. Un cas chez un enfant présentant une hypo-gammaglobulinémie).
Calif. Med. - Nov. I956, 85 n°5, 335-339.

I93- CATAT-PONCELET M.
Sur le syndrome d'agammaglobulinémie pure.
Nourrisson - Mars-Avr. I956, 44 n°2, 67-87.

I94- CATTAN R., FRUMUSAN P., CERF M., COHEN-SOLAL J.
Les hypo-gammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte. (A propos d'un cas).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - I957, 73 n°25-26, 867-873.

I95- CERF M., COHEN-SOLAL J., CATTAN R.
Les hypo-gammaglobulinémies de l'adulte, présumées idiopathiques.
Sang(Paris) - I958, 29 n°3, I77-I97.

I96- CHAPLIN H. Jr.
(Etudes sur la survie de cellules incompatibles chez les malades présentant une hypo-gammaglobulinémie).
Blood - Janv. I959, I4 n°I, 24-36.

I97- CITRON K.M.
Agammaglobulinemia with splenomegaly.
Brit. Med. J.- I8 Mai I957, n°5028, II48-II5I.

I98- CIVIN W.H., SANDBERG D.H.
Hypo-gammaglobulinemia (agammaglobulinemia) in a ten years old girl.
Hawaï Med. J. - Sept.-Oct. I958, I8, 35.
In: Intern. Med. Dig. - Févr. I959, 74 n°2, I06-I09.

I99- COHEN J., COHEN A.L., COHEN D.
(Agammaglobulinémie avec stéatorrhée et tuberculose probable).
Prensa Med. Argent. - 4 Aout I96I, 48, 2203-2207.

200- COHEN N., PALEY D., JANOWITZ H.D.
Acquired hypo-gammaglobulinemia and sprue: report of a case and review of the literature.
J. Mount Sinaï Hosp. N.Y. - Sept.-Oct. I96I, 28, 42I-427.

20I- COLLINS H.D., DUDLEY H.R.
Agammaglobulinemia and bronchiectasis. A report of two cases in adults with autopsy findings.
New Eng. J. Med. - I955, 252, 255-259.

202- COOKE W.T., WEINER W., SHINTON N.K.
Agammaglobulinemia. Report of two adult cases.
Brit. Med. J. - I8 Mai I957, n°5028, II5I-II52.

203- CORBEEL L., LAHEY E., GUEST G.M.
L'hypo-gammaglobulinémie chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. - I954, II n°6, 56I-578.

204- COTTIER H., BARANDUN S.
(Anatomie pathologique du syndrome de carence en anticorps).
Helv. Med. Acta - Oct. I959, 26, 46I-539.

205- CROWDER R.V. Jr., THOMPSON W.T. Jr., KUPFER H.G.
Acquired agammaglobulinemia with multiple allergies and pernicious anemia.
A.M.A. Arch. Int. Med. - Mars I959, I03 n°3, 445-452.

206- DELAITRE R., FONTY P.
Agammaglobulinémie et infections récidivantes chez l'enfant.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1955, 71 n°7-8, 239-243.

207- DELAITRE R., FONTY P., HARTMANN L., GALLAND J.
Evolution et conclusion d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale.
Arch. Franç. Pédiat. - 1958, 15 n°7, 968-973.

208- DIAMANT M., KALLOS P., RUBENSOHU G.
Familial agammaglobulinemia.
Int. Arch. Allergy - 1961, 19 n°4, 193-201.

209- DIECKHOFF J., DIESTELHORTS K.H.
(L'agammaglobulinémie chez l'enfant).
München Med. Wschr. - 12 Sept. 1958, 100 n°37, 1379-1381.

210- DIECKMANN B.
(Tuberculose et sarcoïdose dans l'agammaglobulinémie. Remarques sur l'immunobiologie).
Aerztl. Wschr. - 20 Nov. 1959, 14, 911-914.

211- DOLOWITZ D.A., DOUGHERTY Th.F., HIGGINBOTHAM R.D.
(Action des hormones sur l'hypo-gammaglobulinémie).
Laryngoscope - Juil. 1958, 68 n°7, 1182-1190.

212- DOMZ C.A., DICKSON D.R.
The agammaglobulinemias. Relations and implications.
Amer. J. Med. - Déc. 1957, 23 n°6, 917-927.

213- DURAND P., DE LUCA G.
(Poliomyélite chez deux frères agammaglobulinémiques et chez des malades hypo-gammaglobulinémiques).
Minerva Pediat. - 17 Nov. 1961, 13, 1568-1573.

214- ELPHINSTONE R.H., WICKES I.G., ANDERSON A.B.
Familial agammaglobulinemia.
Brit. Med. J. - 1955, 2, 336

215- ESCHER F., BARANDUN S.
(Les manifestations cliniques du syndrome de carence en anticorps dans les domaines de l'oreille, des voies respiratoires supérieures et des bronches).
Helv. Med. Acta - Oct. 1959, 26, 392-409.

216- EYSSERIC G., RABAUD P., BERAUD P., FOURNIER-CARRIE M.
Agammaglobulinémie avec purpura nécrotique varicelleux et forte lymphocytose chez un nourrisson.
Arch. Franç. Pédiat. - 1960, 17, 772-783.

217- FIRKIN B., BLACKBURN C.
Congenital and acquired agammaglobulinemia.
Quart. J. Med. - Avr. 1958, 27, 187-205.

218- FISCHER C.C.
Variations in serum gamma-globulin.
Postgrad. Med. - 1955, 17, 406.

219- FREEDMAN S.O., BROWN E.B., MYERS P.A.
Hypo-gammaglobulinemia and bronchial asthma.
Report of two cases in adults.
Amer. J. Med. - Déc. 1958, 25 n°6, 961-966.

220- FREUNDLICH E.
Agammaglobulinemia. Report of a case.
J. Pediat. - Avr. 1957, 50 n°4, 475-479.

221- FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D.
L'aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson, avec alymphocytose et hypo-gammaglobulinémie.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Oct. 1961, 6 n°8, 816.

222- FRICK P.G., GOOD R.A.
Studies on agammaglobulinemia.
VI- Hemostasis in patients with agammaglobulinemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - Janv. 1956, 91 n°1, 169-172.

223- FRIED C.T., HENLEY W.L.
Deficiency of gamma-globulin with edema and hypo-proteinemia.
Pediatrics - Juil. 1954, 14 n°1, 59-63.

224- FRITZ E.
(Apparition simultanée de maladies sanguines par auto-anticorps et d'un syndrome de carence en anticorps).
München Med. Wschr. - 6 Juil. 1962, 104, 1269-1272.

225- FUDENBERG H., GERMAN J.L., KUNKEL H.G.
The occurence of rheumatoïd factor and other gamma-globulin abnormalities in the families of patients with agammaglobulinemia.
Arthritis Rheum. - Déc. 1962, 5, 565-588.

226- FUDENBERG H., SOLOMON A.
Acquired agammaglobulinemia with auto-immune hemolytic disease: graft-versus-host reaction ?
Vox Sang. - Janv. 1961, 6, 68-79.

227- GAFNI J., MICHAELI D., HELLER H.
Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma. Report of two cases and review of the literature.
New Eng. J. Med. - 15 Sept. 1960, 263 n°11, 536-541.

228- GARREAU P. (Melle)
L'agammaglobulinémie congénitale.
Thèse Paris, I956, n°270, 50 p.

229- GARVIE J.M., KENDALL A.
Congenital agammaglobulinemia. (Report of two further cases).
Brit. Med. J. - 25 Fév. I96I, 5225, 548-550.

230- GIBBS D.D.
Hypo-gammaglobulinemia (" acquired " adult form) and pernicious anaemia.
Proc. Roy. Soc. Med. - Juil. I96I, 54, 5902.

23I- GIEDION A., SCHEIDEGGER J.J.
Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer Bêta 2-globulin und quantitativ normalen Gamma-globulinen.
Helv. Paediat. Acta - I957, I2, 24I-259.

232- GIRARD M., BEL A., COULOT M., REVILLARD J.P.
Evolution cirrhogène d'une hépatite virale sur un terrain agammaglobulinémique.
Arch. Mal. Appar. Dig. - Nov. I962, 5I, I404-I4I3.

233- GITLIN D.
Low resistance to infection: relationship to abnormalities in gamma-globulin.
Bull. N.Y. Acad. Med. - I955, 3I, 359.

234- GITLIN D., GROSS P.A.M., JANEWAY C.A.
The gamma-globulins and their clinical significance. II- Hypo-gammaglobulinemia.
New Eng. J. Med. - 8 Janv. I959, 260 n°2, 72-76.

235- GITLIN D., HITZIG W.H., JANEWAY C.A.
Multiple serum protein deficiencies in congenital and acquired agammaglobulinemia.
J. Clin. Invest. - Nov. I956, 35 n°II, II99-I204.

236- GITLIN D., JANEWAY C.A.
Agammaglobulinemia: congenital, acquired and transient forms. p. 3I8-329
In: Progr. in Hematology I-I956
Baltimore, Grune & Stratton.

237- GITLIN D., ROSEN F.S., JANEWAY C.A.
Undue susceptibility to infection.
Pediat. Clin. N. Amer. - I962, 9, 405.

238- GITLIN D., ROSEN F.S., MICHAEL J.G.
Transient I9 S gamma I-globulin deficiency in the newborn infant, and its significance.
Pediatrics - I963, 3I, I97-208.

239- GLANZMANN E., RINIKER P.,
Essentialle lymphocytophtise.
Ann. Paediat. (Basel) - I950, I75, I.

240- GOLDFARB A.A., FUDENBERG H.
Hypo-gammaglobulinemia and its relationship to the allergic diathesis.
New York J. Med. - I5 Aout I96I, 6I, 272I-273I.

24I- GOOD R.A.
Morphologic aspects of development of reticulo-endothelial system in early life and immunity and resistance to infection in early infancy. p. I0-I5
In: Report of 29th Ross Pediatric Research Conference.
Colombus, S.J. Fomon, I958.

242- GOOD R.A., KELLY W.D., ROTSTEIN J., VARCO R.L.
Immunological deficiency diseases. Agammaglobulinemia, hypo-gammaglobulinemia, Hodgkin's disease and sarcoïdosis.
Progr. Allergy - I962, 6, I87-3I9.

243- GOOD R.A., MAZZITELLO W.F.
Chest diseases in patients with agammaglobulinemia.
Dis. Chest - I956, 29, 9.

244- GOOD R.A., PAGE A.R.
Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia.
Amer. J. Med. - Nov. I960, 29, 804-8I0.

245- GOOD R.A., ROTSTEIN J., MAZZITELLO W.F.
The simultaneous occurrence of rheumatoïd arthritis and agammaglobulinemia.
J. Lab. Clin. Med. - Mars I957, 49 n°3, 343-357.

246- GOOD R.A., VARCO R.L.
A clinical and experimental study of agammaglobulinemia.
J. Lancet - I955, 75, 245.

247- GOOD R.A., VENTERS H., PAGE A., GOOD T.A.
Diffuse connective tissue diseases in childhood with a special comment on connective tissue diseases in patients with agammaglobulinemia.
J. Lancet - Mai I96I, 8I, I92-204.

248- GOOD R.A., ZAK S.J., CONDIE R.M., BRIDGES R.A.
Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypo-gammaglobulinemia.
Pediat. Clin. N. Amer. - Mai I960, 7, 397-433.

249- GOOD R.A., ZAK S.J., JENSEN D.R., PAPPENHEIMER A.M.
Delayed allergy and agammaglobulinemia.
J. Clin. Invest. - 1957, 36, 894.

250- GRABAR P., BURTIN P., SELIGMANN M.
Etudes immuno-électrophorétiques et immuno-chimiques des agammaglobulinémies.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Janv. 1958, 3 n°1, 41-47.

251- GRANT G.H., WALLACE W.D.
Agammaglobulinaemia.
Lancet - 2 Oct. 1954, 267 n°6840, 671-673.

252- GROSS P.A.M.
Certain immunologic clinical and hypersensitivity manifestations of agammaglobulinemia.
New York J. Med. - 15 Juil. 1960, 60 n°14, 2258-2266.

253- HARTMANN G., WERTHEMANN A., THOELEN H.
(Forme à révélation tardive d'un syndrome " acquis " de carence en anticorps avec hypo-gammaglobulinémie).
Schweiz. Med. Wschr. - 4 Mars 1961, 91, 273-274.

254- HONG R., SCHUBERT W.K., PERRIN E.V., WEST C.D.
Antibody deficiency syndrome associated with bêta 2-macroglobulinemia.
J. Pediat. - Déc. 1962, 61, 831-842.

255- HORSTER J.A.
Agammaglobulinämie.
Deutsch. Med. Wschr. - 2 Janv. 1959, 84 n°1, 42-45.

256- HUTCHINSON J.H.
Congenital agammaglobulinaemia.
Lancet - 22 Oct. 1955, 269 n°6895, 844-847.

257- ISRAEL-ASSELAIN R., BURTIN P., CHEBAT J.
Un trouble biologique nouveau: l'agammaglobulinémie avec bêta 2-macroglobulinémie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1960, n° 13 et 14, 519-523.

258- ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., BURTIN P., TEIL P.
Un cas d'agammaglobulinémie avec bronchectasies et eczéma allergique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1960, n° 13 et 14, 513-518.

259- JAMIESON W.M., KERR Mary R.
A family with several cases of hypo-gammaglobulinaemia.
Arch. Dis. Child. - 1962, 37 n°193, 330-336.

260- JANEWAY C.A.
Diagnosis of hypo-gammaglobulinemia.
J.A.M.A. - 28 Avr. 1962, 180, 320-321.

261- JANEWAY C.A., APT L., GITLIN D.
Agammaglobulinemia.
Trans. Ass. Amer. Physicians - 1953, 66, 200-202.

262- JANEWAY C.A., GITLIN D.
The gamma-globulins.
Advances Pediat. - 1957, 9, 65-136.

263- JANEWAY C.A., GITLIN D., CRAIG J.M., GRICE D.S.
" Collagen disease " in patients with congenital agammaglobulinemia.
Trans. Ass. Amer. Physicians - 1956, 69, 93-97.

264- JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D., FREYCON F.
Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypo-gammaglobulinémie.
Arch. Franç. Pédiat. - 1959, 16 n°1, 14-34.

265- JIM R.T.S., REINHARD E.H.
Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia.
Ann. Intern. Med. - Avr. 1956, 44 n°4, 790-796.

266- KEIDAN S.E., Mc CARTHY K., HAWORTH J.C.
Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma-globulin.
Arch. Dis. Child. - 1953, 28, 110.

267- KELLER H.M., BARANDUN S.
(Les constatations hématologiques dans le Syndrome de carence en anticorps).
Helv. Med. Acta - Oct. 1959, 26, 368-391.

268- KEMPE C.H.
Faulty immune mechanism in serious complications of smallpox vaccination in children; consideration as an etiologic factor.
Proc. West. Soc. Ped. Res. - 1954, p. 3.

269- KOCH F.
(Constitutional lowered resistance with special reference to the first year of life).
Med. Welt. - 7 Oct. 1961, 40, 2055-2061.

270- KOCH F., SCHMIDT G.W., DOLL E.
(Agammaglobulinémie chez l'enfant).
Mschr. Kinderh. - Juin 1957, 105 n°6, 211-219.

271- KOLTAY M., BACKAUSZ R.
Ein Fall von Agammaglobulinämie und Bronchioektasie in Kindesalter.
Zschr. Kinderh. - 1959, 82 n°1, 49-58.

272- KOLTAY M., DUX E., BACKHAUSZ R., MOLANI L.
(Etudes immunologiques et hématologiques dans une agammaglobulinémie avec agranulocytose à répétition).
Helvet. Paediat. Acta - Aout I960, I5 n°3, 280-298.

273- KOZINN P., SIGEL M., GORRIE R.
Progressive vaccinia associated with agammaglobulinemia and defects in immune mechanism.
Pediatrics - I955, I6, 600-607.

274- KRAMER R.I., CIRONE V.C., MOORE H.
Interstitial pneumonia due to Pneumocystis Carinii, cytomegalic inclusions disease and hypo-gammaglobulinemia occuring simultaneously in an infant.
Pediatrics - Mai I962, 29, 8I6-827.

275- KUHNS W.J., SOLOW I.A.
Agammaglobulinemia in a young female, associated with structural and other defects.
Pennsylvania M. J. - Mai I957, 60, 62I-623.

276- KULNEFF N., PEDERSEN K.O., WALDENSTROM J.
Drei Fälle von Agammaglobulinämie; ein klinischer, genetischer, und physikalish-chemischer Breitag zur Kenntnis des Proteinstoffwechsels.
Schweiz. Med. Wschr. - I6 Avr. I955, 85 n°I6, 363-368.

277- LANG N., SCHETTLER G., WILDHACK R.
Uber einem Fall von " Agammaglobulinemia " und das Verhalten parenteral zugeführten radioactiv markierten Gamma-globulins in Serum.
Klin. Wschr. - I5 Sept. I954, 32 n°35-36, 856-863.

278- LAPLANE R., BURTIN P., CURIONI S., HOUET Cl., GRAVELEAU D., LE BALLE J.C.
Sur un cas d'agammaglobulinémie atypique. (Etude biologique et génétique).
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) - I962, 38 n°25/5, I485/P28I - I494/P290.

278- bis LASKI B.,SASS-KORTSAK A., HILLMAN D.
Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia.
A.M.A. Am. J. Dis. Child. - I954, 88, 820.

279- LATIMER E.O., FITZSIMMONS E.J., RHOADS P.S.
Hypo-gammaglobulinemia associated with a severe wound infection.
J.A.M.A. - 3 Aout I955, I58, I344-I347.

280- LEWIS E.C., BROWN H.E. Jr.
Agammaglobulinemia associated with pernicious anemia and diabetes mellitus.
A.M.A. Arch. Int. Med. - Aout I957, I00 n°2, 296-299.

281- LEWIS H.M., JONHSON C.
Fatal agammaglobulinemia, progressive vaccinia. Report of a case with a classification of human cutaneous vaccinia.
A.M.A. Arch. Derm. - 1957, 75, 837.

282- LINDENMAYER H.
(Syndrome de carence en anticorps (A- et hypo-gamma-globulinémie).
Med. Wschr. - Mars 1960, 14, 185-187.

283- LINDHOLM H.
(Hypo-gammaglobulinémie).
Nord. Med. - 22 Oct. 1959, 62, 1552-1554.

284- Mc CALLUM F.O.
Bacterial and viral antibodies in patients with hypo-gammaglobulinaemia.
Proc. Roy. Soc. Med. - Mai 1962, 55, 397-398.

285- Mc EWEN C.
Arthritis in patients with gross abnormalities of gamma-globulin.
Arthritis Rheum. - 1958, I n°2, 181-184.

286- Mc KAY E., RICHARDSON J.
Pneumocystis Carinii pneumonia associated with hypo-gammaglobulinaemia.
Lancet - 31 Oct. 1959, 2, 713-715.

287- MALVEZIN J., CONTE M., LACENTE B., JAULIN P.
Sprue chez un agammaglobulinémique.
Arch. Mal. Appar. Dig. - Mai 1959, 48 n°5, 504-511.

288- MANTERO O., CONFALONIERI C.
La sindrome agamma-ipo-gammaglobulinemica. (Rassegna critica e descrizione clinica di un caso).
Policlinico (Med.) - Mai-Juin 1956, 63 n°3, 149-179.

289- JULIEN-MARIE, BRUNEL M., SERINGE Ph., SEE G., RENAUD C.
Pneumonie récidivante chez un enfant (vingt-cinq atteintes).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1947, 63, 88.

290- JULIEN-MARIE, HENNEQUET A., BURTIN P., LEFEUVRE J., CORBIN J.L.
Agammaglobulinémie congénitale révélée par une diarrhée prolongée, d'évolution mortelle chez deux nourrissons.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) - 1961, 37/P8, 183/P19 - 189/P25.

291- MARTIN C.M.
Relation of transferrin to serum bacteriostatic activity in agammaglobulinemic and other patients.
Amer. J. Med. Sci. - Sept. I962, 244, 334-336.

292- MARTIN C.M., GORDON R.S., Mc CULLOUGH N.B.
Acquired hypo-gammaglobulinemia in an adult.
New Eng. J. Med. - 8 Mars I956, 254 n°I0, 449-456.

293- MARTIN N.H.
Agammaglobulinémie.
Triangle (French) - I957, II n°8, 297-305.

294- MARTIN N.H.
Some morphological considerations in hypo-gammaglobulinaemia.
Proc. Roy. Soc. Med. - Mai I962, 55, 398-399.

295- MAZZITELLO W.F., GOOD R.A.
The clinical problem of agammaglobulinemia.
Postgrad. Med. - I956, 20, 2.

296- MOLLISON A.W., BRACKENRIDGE R.G., Mc LEOD M.
Primary hypo-gammaglobulinaemia.
Scot. Med.J- Oct. I960, 5, 448-45I.

297- MONGES A., GERIN E., BOYER J., GASCARD E.
A propos d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale chez un adolescent de I9 ans.
Marseille Méd. - I962, 99, 637-64I.

298- MOSTOWIEC S.
(Hypo-gammaglobulinémie congénitale chez deux enfants de la même famille).
Pediat. Pol. - Juil. I959, 34, 955-962.

299- NGUYEN M. (M^me^) née SCHAFFER
De l'agammaglobulinémie congénitale à forme intestinale pure.
Thèse Paris, I959, n°I3, 46 p.

300- NUNBERG M., SCOPPOLA L.
(L'agammaglobulinémie, syndrome de carence en anticorps).
Policlinico (Prat.) - 4 Avr. I960, 67 n°I4, 48I-495.

30I- NUNBERG M., SCOPPOLA M.
Un caso di agammaglobulinemia " acquisita " in adulta. Considerazioni cliniche.
Policlinico (Prat.) - I7 Oct. I960, 67 n°42, I505-I5I5.

302- PAGE A.R., HANSEN A.E., GOOD R.A.
Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia.
Blood - Févr. I963, 2I, I97-206.

303- PAINTER T.S., KORST D.
Studies on acquired hypo-gammaglobulinemia: Evidence of antibody formation and report of a case with bronchial asthma.
New Eng. J. Med. - I Janv. I959, 260 n°I, I5-2I

304- PEARCE K.M., PERINPANAYAGAM M.S.
Congenital idiopathic hypo-gammaglobulinaemia.
Arch. Dis. Child. - Oct. I957, 32 n°I65, 422-430.

305- PETERSON R.D., PAGE A.R., GOOD R.A.
Wheal and erythema allergy in patients with agammaglobulinemia.
J. Allergy - Sept.-Oct. I962, 33, 406-4II.

306- PIDEIL G.M.
Les hypo-gammaglobulinémies chez l'enfant.
Thèse Paris, I958, n°97, 45 p.

307- PITTMAN H.S.
(Taux des gamma-globulines chez des malades présentant des bronchectasies et soumis à un traitement ambulatoire. Compte-rendu d'un cas d'agammaglobulinémie traité pendant quatre ans).
Amer. Rev. Resp. Dis. - Févr. I960, 8I n°2, 25I-255.

308- PORTER H.M.
Congenital agammaglobulinemia, a sex-linked genetic trait, and demonstration of delayed skin-sensitivity.
A.M.A. Am. J. Dis. Child. - Nov. I955, 90 n°5, 6I7-6I8.

309- PORTER H.M.
Immunologic studies in congenital agammaglobulinemia, with emphasis on delayed hypersensitivity.
Pediatrics - Déc. I957, 20 n°6, 958-965.

3I0- PRASAD A.S., KOZA D.
Agammaglobulinemia.
Ann. Intern. Med. - I954, 4I, 629-639.

3II- PRASAD A.S., REINER E., WATSON C.J.
Syndrom of hypo-gammaglobulinemia, splenomegaly and hypersplenism.
Blood - Oct. I957, I2 n°I0, 926-932.

3I2- RIVA G., BARANDUN S.
(L'agammaglobulinémie, syndrome de carence en anticorps).
Min. Medica - I957, 48 n°40, I770-I775.

313- ROMINGER E.
Agammaglobulinämie.
Arch. Kinderheilk. - 1956, 152 n°3, 209-213.

314- ROSECAN M., TROBAUGH F.E. Jr., DANFORTH W.H.
Agammaglobulinemia in the adult.
Amer. J. Med. - Aout 1955, 19 n°2, 303-313.

315- ROSEN F., JANEWAY C.A., GITLIN D.
Immuno-electrophoretic examination of agammaglobulinemia.
Nature (London) - 6 Sept. 1961, 191, 1109-1110.

316- ROSEN F., KEVY S., MERLER E., JANEWAY C.A., GITLIN D.
Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7 S gamma-globulins in the presence of elevated 19 S gamma-globulins.
Pediatrics - 1961, 28 n°2, 182-195.

317- ROTSTEIN J., GOOD R.A.
Significance of the simultaneous occurrence of connective tissue disease and agammaglobulinemia.
Ann. Rheum. Dis. - Juin 1962, 21, 202-206.

318- ROYER P.
Les aspects hématologiques de l'agammaglobulinémie.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. - Juin 1959, 4 n°6, 555-558.

319- ROYER P., CORBEEL L.
Les modifications de la gamma-globulinémie et leur intérêt en pédiatrie.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.) 20 Févr. 1956, 32, 622-628.

320- RUSSELL J.G.
Pneumocystis pneumonia associated with agammaglobulinemia.
Arch. Dis. Child. - Aout 1959, 34 n°176, 338-341.

321- SANFORD J.P., FAVOUR C.B., TRIBEMAN M.S.
Absence of serum gamma-globulin in adult.
New Eng. J. Med. - 17 Juin 1954, 250 n°24, 1027-1029.

322- SCHEIFFARTH F.,GOETZ H., WARNATZ H.
(A propos de l'immunologie du Syndrome de carence en anticorps).
Med. Welt. - 23 Avr. 1960, 17, 893-896.

323- SCHLAEPFER A.,HITZIG W.H.
(Etude immuno-chimique du Syndrome de carence en anticorps).
Schweiz. Med. Wschr. - 27 Oct. 1962, 92, 1347-1349.

324- SCHUBERT W.K., FOWLER R.Jr., MARTIN L.W., WEST C.D.
Homograft rejection in children with congenital immunological defects: agammaglobulinemia and Aldrich syndrome.
Transplant. Bull. - Juil. I960, 26, I25-I28.

325- SCHULTZE-JAHN M.L., BORCHERS H.
Agammaglobulinämie.
Med. Klin. - 6 Déc. I957, 52 n°49, 2I32-2I34.

326- SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J., ROUCHON M.T.
Vaccine généralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie.
Presse Méd. - I957, 65 n°I5, 3I9-32I.

327- SELTZER G., BARON S., TOPOREK M.
Idiopathic hypo-gammaglobulinemia and agammaglobulinemia: review of literature and report of case.
New Eng. J. Med. - I7 Févr. I955, 252, 252-255.

328- SIGUIER F., BETOURNE Cl., LEVY R., DAUSSET J., GUEDON J., ROBEL P.
A propos d'un cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - I957, n°27-28, 909-9I2.

329- SIGUIER F., BETOURNE Cl., LEVY R., DAUSSET J., GUEDON J., ROBEL P.
Les agammaglobulinémies dites"acquises" de l'adulte, avec splénomégalie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - I957, n°27-28, 9I3-9I8.

330- SLAVIN H.B., ALLING E.L., KEUTMANN E.H.
Agammaglobulinemia. Report of a case of historical interest.
New Eng. J. Med. - 23 Avr. I959, 260 n°I7, 852-856.

33I- SOMERS K.
Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinaemia.
Arch. Dis. Child. - Juin I957, 32 n°I63, 220-225.

332 - SOOTHILL J.F.
The concentration of gamma-globulin and gamma-macroglobulin in the serum of patients with hypo-gammaglobulinæmia.
Proc. Roy. Soc. Med. - Mai I962, 55, 395-397.

333- SPAIN D., BRADESS V., GREENBLATT J.
Possible factor in sudden and unexpected death during infancy (low serum gamma-globulin).
J.A.M.A. - I954, I56, 246.

334- SPAIN D., BRADESS V.A., GREENBLATT I.J.
Gamma-globulin deficiency in infancy.
Ann. N.Y. Acad. Sc. - I956, 66, I76-I80.

335- SQUIRE J.R.
Hypo-gammaglobulinaemia in Great Britain.
Proc. 7th Congr. europ. Soc. Haemat., London I959;
Acta Haemat. (Basel) - Juil.-Sept. I960, 24 n°I-3, 99-I04.

336- SQUIRE J.R.
Hypo-gammaglobulinaemia in the United Kingdom. I956-I96I.
Proc. Roy. Soc. Med. - Mai I962, 55, 393-395.

337- SMITH R.T.
Response to active immunization of human infants during the neonatal period. p.348-368.
In: Ciba Foundation Symposium:
Cellular aspects of immunity.
Boston, Little, Brown & C°, I960.

338- SMITH R.T.
Immunity in infancy.
Pediat. Clin. N. Amer. - I960, 7, 269-293.

339- THOMPSON E.N., JOHNSON R.S.
A case of primary idiopathic hypo-gammaglobulinemia associated with haemolytic anaemia.
Postgrad. Med. J. - Mai I962, 38, 292-295.

340- TOLIS M.
Sur un cas d'agammaglobulinémie congénitale.
Arch. Franç. Pédiat. - I956, I3 n°2, I64-I65.

34I- TRAGGIS D.G., RUTHIG D., SMITH G., CLEVELAND W.
Hypo-gammaglobulinemia in a young girl. (Case report with clinical, immunological and pathological data).
A.M.A. Am. J. Dis. Child. - Juil. I96I, I02, 8-I6.

342- TUMAY S.B., GOKSAN S.
(Agammaglobulinémie congénitale).
Tip. Fak. Med. (Istanbul) - I960, 23, 690-702.

343- VAN GELDER D.W.
Clinical significance of alterations in gamma-globulin levels.
Southern Med. J. - I957, 50, 43.

344- VAUGHAN J.H., GOOD R.A.
Relation of " agammaglobulinemia " sera to rheumatoid agglutination reactions.
Arthritis. Rheum. - I958, I n°2, 99-III.

345- VESIN P., CATTAN R.
Carences en anticorps précédant des affections du système lymphoïde.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. - I96I, I n°5, 766-768.

346- VESIN P., GALLOUEDEC Ch., VALLA A., CATTAN R.
Hypo-gammaglobulinémie et réticulose.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris - I6-23 Mai I958, 74 n°I7-I8, 437-446.

347- VESIN P., PAOLAGGI J., BLANPIN O., DOMART A., CATTAN R.
Hypo-protéinémie idiopathique avec hypo-gammaglobulinémie. Oedèmes normo-aldostéroniques. Polyglobulie.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris - I958, 74 n°I3-I4, 308-3I9.

348- VORLAENDER K.O.
Das Antikörper-mangelsyndrom.
Med. Welt. - 6 Janv. I962, I, 9-I6.

349- WALL R.L., SASLAW S.
Adult agammaglobulinemia.
A.M.A. Arch. Int. Med. - Janv. I955, 95 n°I, 33-36.

350- WAGNER M.
Serologic aspects of germ-free life.
Ann. N.Y. Acad. Sc. - I959,78,26I.

35I- WECHSLER H.F., WOLF M.J.
Agammaglobulinemia. Report of a case.
J.A.M.A. - 9 Juin I956, I6I n°6, 526-528.

352- WINSHIP W.S.
Congenital agammaglobulinemia. A case report.
S. Afr. Med. J. - 25 Nov. I96I, 35, 993-995.

353- WOLF J.K.
Primary acquired agammaglobulinemia, with a family history of collagen disease and hematologic disorders.
New Eng. J. Med. - 8 Mars I962, 266, 473-480.

354- WOLLHEIM F.
Inherited " acquired " hypo-gammaglobulinaemia.
Lancet - II Fév. I96I, I n°7I72, 3I6-3I7.

355- WOOD D.C., BURGESS L., MORGINSON W.
Serum antibacterial activity in patients with acute and chronic bacterial infections and with hyper-, hypo- and agammaglobulinemia.
Lab. Invest. - Mars-Avr. I96I, I0, 38I-387.

356- YOUNG I.I., WOLFSON W.Q., COHN C.
Studies in serum proteins. Agammaglobulinemia in the adult.
Amer. J. Med. - Aout I955, I9 n°2, 222-230.

357- ZELMAN S., LEWIN H.
Adult agammaglobulinemia associated with multiple congenital abnormalities.
Amer. J. Med. - Juil. I958, 25 n°I, I50-I54.

358 - ZIELINSKI W.M.
Les infections par agammaglobulinémie congénitale.
Thèse Paris, I959, n°273, 49 p.

359- ZINNEMANN H.H.,HALL W.H.
Stéatorrhea and probable tuberculosis with acquired hypo-gammaglobulinemia.
Amer. Rev. Tuberc. - I956, 74 n°5, 773-782.

360- ZINNEMANN H.H., HALL W.H., HELLER
Acquired agammaglobulinemia. Report of 3 cases (Adultes).
J.A.M.A. - I954, I56, I390.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	I
PREMIERE PARTIE	5
Les Globulines du système Gamma et les Phénomènes immunologiques.	
Chap. I - Les Globulines du système Gamma.	6
Chap. II - Les phénomènes immunologiques: Immunité anti-infectieuse; Réactions d'hypersensibilité; Réactions immuno-toxiques.	26
Chap. III - Nature chimique et Mode de formation des Anticorps.	46
Chap. IV - Méthodes de mesure des gamma-globulines plasmatiques et Variations normales de leur Taux.	71
DEUXIEME PARTIE	83
L'Agammaglobulinémie idiopathique: Historique; Nosologie; Physio-pathologie.	
Chap. I - Historique.	84
Chap. II - Nosologie.	90
Chap. III - Physio-pathologie de l'Agammaglobulinemie idiopathique.	97

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. I

PREMIÈRE PARTIE.

Les Globulines du système Gamma et.

Les Phénomènes immunologiques.

Chap. I — Les Globulines du système Gamma. 6.

Chap. II — Les phénomènes immunologiques : Immunité anti-infectieuse; Réactions d'hypersensibilité; Réactions immuno-toxiques. 26.

Chap. III — Nature chimique et Mode de formation des Anticorps. 46.

Chap. IV — Méthodes de mesure des gamma-globulines plasmatiques et Variations normales de leur Taux. 71.

DEUXIÈME PARTIE. 85.

L'Agammaglobulinémie idiopathique:

Historique; Nosologie; Physio-pathologie.

Chap. I - Historique. 84.

Chap. II - Nosologie. 90.

Chap. III - Physio-pathologie de l'Agammaglobulinémie idiopathique. 97.